

心臓血管麻酔における 血液粘弾性検査の使用指針

— 日本心臓血管麻酔学会 学術委員会血液凝固部門報告 —

“2019年6月30日 改訂版”

一般社団法人 日本心臓血管麻酔学会

心臓血管麻酔における 血液粘弾性検査の使用指針

— 日本心臓血管麻酔学会 学術委員会血液凝固部門報告 —

一般社団法人 日本心臓血管麻酔学会 <使用指針作成委員会>

血液凝固管理部門：小高光晴，枝長充隆，小川 覚，木倉睦人，
坪川恒久，中嶋康文，平方秀男，平崎裕二，
前田琢磨，山浦 健，横川すみれ，
香取信之（部門長）

学 術 委 員 会：委員長：小出康弘

保 険 委 員 会：委員長：横田美幸

事 務 局 長：岡本浩嗣

理 事 長：野村 実

略語表

後方視的コホート研究：RC (retrospective cohort)

ランダム化比較試験：RCT (randomized controlled trial)

活性化凝固時間：ACT (activated clotting time)

活性化部分トロンボプラスチン時間：APTT (activated partial thromboplastin time)

プロトロンビン時間：PT (prothrombin time)

血小板数：Plt 数 (platelet count)

フィブリノゲン濃度：Fib (fibrinogen concentration)

濃縮フィブリノゲン製剤：FC (fibrinogen concentrate)

組織型 プラスミノゲンアクティベーター：tPA (tissue plasminogen activator)

$\alpha 2$ プラスミンインヒビター： $\alpha 2$ -PI ($\alpha 2$ -plasmin inhibitor)

アンチトロンビン：AT (antithrombin)

ポイントオブケア：POC (point-of-care)

ローテーショントロンボエラストメトリー：ROTEM (rotation thromboelastometry)

トロンボエラストグラフィー：TEG (thromboelastography)

赤血球液：RBC (red blood cells)

新鮮凍結血漿：FFP (fresh frozen plasma)

濃厚血小板：PC (platelet concentrate)

プロトロンビン複合体濃縮製剤：PCC (prothrombin complex concentrate)

クリオプレシピテート：Cryo (cryoprecipitate)

静脈血栓塞栓症：VTE (venous thromboembolism)

人工心肺：CPB (cardiopulmonary bypass)

播種性血管内凝固症候群：DIC (disseminated intravascular coagulopathy)

目 次

1. はじめに	1
2. 総 論	1
2-a. 人工心肺を用いた心臓血管手術における周術期血液凝固障害の病態・特徴	1
2-b. 心臓周術期血液凝固障害の医学的・社会的影響	4
2-c. 輸血の適応を評価する手段としての一般凝固検査 (PT, APTT, ACT, フィブリノゲン, Dダイマー, 血小板)	5
2-d. 血液粘弾性検査の特徴と一般凝固検査との比較	8
2-d-1. ROTEM	8
2-d-2. TEG	11
2-d-3. Sonoclot	16
2-e. 周術期の止血治療に用いる血液製剤とその適応 —血液粘弾性検査の視点から—	19
3. 各 論	23
3-a. 欧米での心臓外科輸血ガイドラインと血液粘弾性検査の位置づけ	23
3-b. 成人心臓手術での血液粘弾性検査	24
3-c. 小児心臓手術での血液粘弾性検査	26
4. 本邦での血液粘弾性検査使用状況とおよびアンケート	31
5. おわりに	33
6. 補足資料	34
7. 開示すべき COI	36

1. はじめに

なぜ血液粘弾性検査普及が心臓外科手術で喫緊に求められるのか？

心臓外科は手術室における診療科の中で、最も輸血消費量が多い¹⁾。ヘマトクリットやヘモグロビン値は血液ガス分析などから迅速に測定できる。しかし、止血凝固機能に重要であるフィブリノゲン濃度・重合度、血小板数・機能、線溶亢進などは中央検査結果を待つと、少なくとも30分かかり、現場での対応が遅れることがある。結果血液製剤、特に新鮮凍結血漿や血小板濃厚液などは経験則によって投与されることが多くなり、過剰投与あるいは不足により、出血を助長している状況が散見される。特に輸血不足時、患者は危機的状況に陥り入院日数の延長や、死亡率の上昇が認められる²⁾。これら状況を打開するために、欧米では早くから血液粘弾性検査を輸血アルゴリズムに取り入れた研究プロジェクトが進行してきた。現在の欧州麻酔科学会ガイドライン³⁾では、血液粘弾性検査の実施はエビデンスレベル1Cとなり、米国麻酔科学会⁴⁾でも心臓手術において血液粘弾性検査がガイドライン組み込まれた（エビデンスA2）。我が国は世界一の超高齢化社会を迎えつつある。手術法や麻酔の進歩により、高齢者の手術適応も拡大し輸血の需要は増加しているが、逆に献血者数は若年者を中心に減少をしており⁵⁾血液製剤の確保が喫緊の課題となっている。

このような状況を鑑み、日本心臓血管麻酔科学会では、血液粘弾性検査を含めた輸血ガイドラインを作成し、適切な輸血管理を広く浸透させることが急務であると考えた。本邦でも多くの麻酔科医、心臓外科医がこのガイドラインを周知し、患者の周術期死亡率低下・入院日数の短縮や輸血の削減、そしてオーストラリアでのプロジェクト⁶⁾同様、100億円近い医療費の節減を目標としている。

参考文献

- 1) Maeda H, Anan M, Tanaka A, et al. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, 2015; 61: 409-415
- 2) Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al: The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. Transfusion. 2004; 44: 1453-62.
- 3) Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013; 30: 270-382
- 4) American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Anesthesiology. 2015 Feb; 122(2): 241-75.
- 5) <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000063233.html>
- 6) Leahy MF, Hofmann A, Towler S, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. Transfusion. 2017 Jun; 57(6): 1347-1358.

2. 総 論

2-a. 人工心肺を用いた心臓血管手術における周術期血液凝固障害の病態・特徴

<Summary statement>

- 人工心肺装置を用いた心臓血管手術における血液凝固障害には、人工心肺中の凝固因子活性の低下、血小板数・機能の低下、線溶制御の破綻、未分画ヘパリンおよびプロタミン硫酸塩の投与など多数の因子が関与している。
- 人工心肺離脱後の止血障害に関与する因子としてフィブリノゲン濃度の低下が注目されている。
- 人工心肺中に進行する血液凝固障害を活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）やプロトロンビン時間（PT）、活性凝固時間（ACT）などの一般凝固検査で評価することは困難である。

<解 説>

人工心肺装置を用いた心臓血管手術における人工心肺離脱後の血液凝固障害には多数の因子が関与しており、病因として凝固因子活性・濃度の低下、血小板数・機能の低下、病的線溶亢進によるフィブリン・フィブリノゲン分解、未分画ヘパリンおよびその拮抗薬であるプロタミンの使用などが挙げられる¹²⁾。

人工心肺中は主に血液希釈と凝固系の活性化によって凝固因子活性が低下する。人工心肺回路の低容量化によって、成人では回路充填量が700~1500 ml程度まで減少しているが、充填液として晶質液や人工膠質液が用いられるため人工心肺を開始すると同時に一定レベルの血液希釈が生じる³⁾。人工心肺開始時の血液希釈は回路の規格と患者の体格との組み合わせによって異なるが、一般的には人工心肺の導入によって15~30%程度の血液希釈を生じ、体格の小さな患者ほど血液希釈の程度は大きい。また心停止下で行う心臓手術では初回に10~20 ml/kg、その後は一定間隔で5~10 ml/kgの心筋保護液が投与されるため心停止時間の延長によって血液希釈はさらに進行する。回路充填液や心筋保護液に加え、人工心肺中に投与される赤血球液や輸液製剤が血漿成分の希釈を招き、凝固因子の低下を助長する。

人工心肺中は未分画ヘパリンによる抗凝固を行い、活性化凝固時間(ACT)を480秒以上に維持することが推奨されているが⁴⁾、人工心肺回路内での血栓形成を十分に抑制するレベルの抗凝固であっても凝固因子の活性化を完全に抑制することはできない^{5,6)}。人工心肺中は血液と人工心肺回路との接触刺激だけではなく、組織因子を介した凝固活性化が生じると報告されており⁷⁾、凝固因子の活性化によってトロンビンやフィブリン産生が上昇する⁶⁾。人工心肺前後で凝固因子低下率の高い症例では術後出血量が増加することが報告されており⁸⁾、人工心肺中の凝固因子活性の低下は人工心肺離脱後の止血障害に大きく関与している。近年では、大量出血に伴う凝固障害には血液希釈による凝固因子活性低下が関与していることが提唱されており、特にフィブリノゲン濃度の低下が大きく影響しているとの考えが定着しつつある⁹⁾。心臓血管手術においても人工心肺離脱時のフィブリノゲン濃度の重要性は指摘されており、約4600名の心臓手術患者を対象に行われた後方視的研究では、人工心肺離脱時の血中フィブリノゲン濃度が200 mg/dlを下回ると術中および術後に10単位以上の赤血球液輸血を受ける確率が高まることが報告されている¹⁰⁾。また、心臓血管手術を対象にした前向き研究においてもフィブリノゲン補充を第一選択とした出血治療によって輸血量が減少したと報告されており、心臓血管手術の出血治療においては凝固因子、特にフィブリノゲンに着目した治療が有効との認識が広まりつつある^{11,12)}。

人工心肺中の血小板数・機能の低下には人工心肺の吸引回路やローラーポンプによるずり応力負荷、トロンビン刺激による活性化などが関与している一方で¹³⁾、未分画ヘパリンの拮抗薬として人工心肺離脱後に投与されるプロタミンも血小板機能を低下させることが報告されている¹⁴⁾。人工心肺離脱時およびプロタミン投与後の血小板機能低下症例では出血量が増加することが報告されており、血小板数・機能の低下も止血困難の原因となる。

心臓血管手術において、周術期出血量減少を目的として抗線溶薬を投与することは米国の胸部外科学会・心臓血管麻酔学会のガイドラインにおいても強く推奨されている¹⁵⁾。プラスミンはプラスミノゲンが組織型プラスミノゲンアクティベーター(tPA)によって限定分解を受けることで生じるが、生理的な状態では $\alpha 2$ プラスミンインヒビター($\alpha 2$ -PIまたは $\alpha 2$ アンチプラスミン: $\alpha 2$ -AP)によってプラスミン産生は制御されているため、 $\alpha 2$ -PI活性が維持されている状態ではフィブリン・フィブリノゲン分解をきたすレベルのプラスミン産生は起きない。しかし人工心肺中は $\alpha 2$ -PIの活性が希釈性に低下する¹⁶⁾。また抗凝固を行っているにもかかわらずフィブリン産生が生じるため⁶⁾、フィブリン分子上でプラスミノゲンとtPAが会合しプラスミン産生が惹起される。過剰なプラスミンはフィブリンだけではなく、液相中でフィブリノゲンをも分解するためフィブリノゲン減少を助長する。

人工心肺離脱後は未分画ヘパリンの拮抗薬としてプロタミン硫酸塩を投与するが、プロタミンの投与量が過小の場合はヘパリンによる抗凝固が遷延し止血困難となる一方で、プロタミンは抗凝固作用を有しており、過剰投与によって止血困難の一因となる^{17,18)}。ヘパリン1000単位に対しプロタミン10~15 mgの投与が一般的だが、人工心肺離脱時は凝固・線溶系の異常とヘパリンによる抗凝固が混在しており、人工心肺中の一般的な凝固モニターであるACTのみで未分画ヘパリンによる抗凝固を評価し適切なプロタミン投与量を決定することは困難である¹⁹⁾。

心臓血管手術における周術期凝固障害には凝固因子低下や血小板異常, 線溶亢進など複数の因子が関与しているため, 血漿検体を使用してトロンビン産生能を評価する活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) やプロトロンビン時間 (PT) で複雑な病態を鑑別することは困難であり^{20,21)}, 周術期凝固障害の診断・治療における一般凝固検査の有用性は示されていない²²⁾. 人工心肺を用いた心臓血管手術における血液凝固障害の評価には病態鑑別の精度や迅速性が求められるため point-of-care 全血粘弾性検査を有用とする報告もある^{23,24)}.

参考文献

- 1) Hartmann M, Sucker C, Boehm O, et al. Effects of cardiac surgery on hemostasis. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 230-41.
- 2) Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2011; 113: 1319-33.
- 3) Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; 102: 785-92.
- 4) Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, et al. STS/SCA/AmSECT Clinical Practice Guidelines: Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2018; 50: 5-18.
- 5) Kojima T, Gando S, Kemmotsu O, et al. Another point of view on the mechanism of thrombin generation during cardiopulmonary bypass: role of tissue factor pathway inhibitor. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 60-4.
- 6) Sato H, Yamamoto K, Kakinuma A, et al. Accelerated activation of the coagulation pathway during cardiopulmonary bypass in aortic replacement surgery: a prospective observational study. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 84.
- 7) Philippou H, Adami A, Davidson SJ, et al. Tissue factor is rapidly elevated in plasma collected from the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 2000; 84: 124-8.
- 8) Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem* 1997; 43: 1684-96.
- 9) Innerhofer P, Kienast J. Principles of perioperative coagulopathy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 1-14.
- 10) Karkouti K, Callum J, Crowther MA, et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg* 2013; 117: 14-22.
- 11) Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, et al; Surgical Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group. Randomize, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Association* 2015; 4: e002066.
- 12) Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, et al. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 2013; 145: S178-85.
- 13) Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2145-52.
- 14) Olsson A, Alfredsson J, Håkansson E, et al. Protamine reduces whole blood platelet aggregation after cardiopulmonary bypass. *Scand Cardiovasc J* 2016; 50: 58-63.
- 15) Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al; Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force. 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 944-82.
- 16) Chandler WL, Velan T. Plasmin generation and D-dimer formation during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 583-91.
- 17) Ni Ainle F, Preston RJ, Jenkins PV, et al. Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation. *Blood* 2009; 114: 1658-65.
- 18) Bolliger D, Szlam F, Azran M, et al. The anticoagulant effect of protamine sulfate is attenuated in the presence of platelets or elevated factor VIII concentrations. *Anesth Analg* 2010; 111: 601-8.
- 19) Galeone A, Rotunno C, Guida P, et al. Monitoring incomplete heparin reversal and heparin rebound after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 27: 853-8.
- 20) Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1504-14.
- 21) DeLoughery TG. Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Crit Care Clin* 2004; 20: 13-24.
- 22) Haas T, Fries D, Tanaka KA, et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth*; 114: 217-24.
- 23) Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res* 2016; 203: 424.
- 24) Bolliger D, Tanaka KA. Point-of-Care Coagulation Testing in Cardiac Surgery. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43: 386-96.

2-b. 心臓周術期血液凝固障害の医学的・社会的影響

<Summary Statement>

- 心臓血管手術では希釈性凝固障害，低体温などの要因から凝固障害を来しやすい
- 心臓血管外科領域では大量出血を来し，大量輸血となる可能性があり，これらは死亡のリスク因子となる
- 日本では高齢化社会が進んでいるにも関わらず，若年者の献血率が低下しており，輸血を適正化する必要がある

<解 説>

心臓血管外科手術では8%にも上る患者で大量出血を来し，大量出血は死亡のオッズ比を8倍にもあげるとされる^{1,2)}。この心臓血管外科領域で大量出血を来しやすい背景にはいくつかの心臓血管外科領域における手術の特殊性が挙げられる。まず，心臓血管外科領域では人工心肺を必要とすることも多く，異物面への接触，血液希釈，低体温という非生理的状态になり，これらが血液凝固能へ影響を及ぼす。体外循環回路へのプライミングは凝固因子が希釈されることで，希釈性の凝固障害に基づく出血を来しやすい³⁾。また，人工心肺を使用する際に併用することの多い低体温は，トロンビン産生能を阻害し，止血能を悪化させる可能性がある⁴⁾。これらの要因が相まって，心臓血管外科手術の周術期には大量出血から大量輸血にいたりやすい。実際，近年の11施設1360名の大量輸血を受けた患者を対象とした研究では，心臓血管外科領域は移植領域について2番目に大量輸血が多いカテゴリー（317/1360名:23%）であることが明らかになっている⁵⁾。大量出血および輸血量の上昇は死亡の独立予測因子となる^{1,2)}。輸血そのものにも輸血関連急性肺障害，異型輸血といったリスクがあること，輸血製剤が献血者の善意の上に成り立っていることから，過剰な輸血は厳に慎み適正な輸血に努める必要がある。また，日本は世界でも比類なき高齢化社会を迎えているが，日本赤十字社が行った「血液製剤の需要予測に基づく献血者数のシミュレーション」では，将来の献血を担う若年者の献血率が低下してきていることが示されている⁶⁾。高齢化社会が進むことで，より高齢である患者が増加し，輸血を必要とする複雑な手術が増える可能性も指摘されている⁷⁾。これらを勘案すると，輸血の適正化は社会的にも喫緊の課題と言える。

この輸血の適正化の実現に重要な役割を果たすと考えられるのが血液粘弾性検査である。血液粘弾性検査を用いることで，心臓血管外科手術における臨床転機が改善することが示されている⁸⁾。また，フィブリノゲン補充療法に血液粘弾性検査を組み入れた輸血アルゴリズムを用いた止血管理は，従来からの経験的な止血対応に比較して，同種血製剤の削減効果が高いことが報告されている⁸⁻¹³⁾。これは，血液粘弾性検査を活用することで，遅滞ない止血管理介入が可能となり，フィブリノゲン補充療法の最適化および早期の止血に寄与するためと考えられている。近年発表された8737名の患者を含む15のランダム化比較試験のシステムティックレビューでも血液粘弾性検査は，輸血の減少に貢献していることが示されている¹⁴⁾。これらのエビデンスから，血液粘弾性検査は輸血の適正化に大きく貢献するものと思われる。

参考文献

- 1) Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, et al.: Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2006; 53: 781-94.
- 2) Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al.: The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion.* 2004; 44: 1453-62.
- 3) Hou X, Yang F, Liu R, et al.: Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion in small adults: a prospective, randomized trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26: 1061-6.
- 4) Whelihan MF, Kiankhooy A, Brummel-Ziedins KE. Thrombin generation and fibrin clot formation under hypothermic conditions: an in vitro evaluation of tissue factor initiated whole blood coagulation. *J Crit Care.* 2014; 29: 24-30.
- 5) Dzik WS, Ziman A, Cohn C, et al.: Survival after ultramassive transfusion: a review of 1360 cases. *Transfusion.* 2016; 56: 558-63.
- 6) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000201817.pdf>(2019年1月17日検索)。
- 7) Williamson LM, Devine DV. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet.* 2013; 381: 1866-75.

- 8) Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, et al.: Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012; 117: 531-47.
- 9) Giridaskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al.: Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140: 1117-24 e2.
- 10) Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, et al.: Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology*. 2015; 122: 560-70.
- 11) Kawashima S, Suzuki Y, Sato T, et al.: Four-Group Classification Based on Fibrinogen Level and Fibrin Polymerization Associated With Postoperative Bleeding in Cardiac Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22: 648-55.
- 12) Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, et al.: Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015; 114: 91-102.
- 13) Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, et al.: Protocol based on thromboelastograph (TEG) out-performs physician preference using laboratory coagulation tests to guide blood replacement during and after cardiac surgery: a pilot study. *Heart Lung Circ*. 2009; 18: 277-88.
- 14) Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017; 118: 823-33.

2-c. 輸血の適応を評価する手段としての一般凝固関連検査 (PT, APTT, ACT, フィブリノゲン, Dダイマー, 血小板)

<Summary Statement>

- これらの検査は一般的な凝固関連検査は手術前の検査として多くのガイドラインで推奨されている。
- それぞれの検査には特徴があり役立つ部分も多いが、手術中の急速の出血など時々刻々と状況が変化する場合には状況に追いつけないことも多い。

<解 説>

1. プロトロンビン時間 (PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

PT, APTT, フィブリノゲン, Dダイマーなどは手術前に推奨される一般的な検査項目である¹⁻⁷⁾。

PTはQuick(1935)により考案された歴史ある検査法で、組織因子とカルシウムを血漿に添加した後にフィブリン形成が起こる時間を測定したものである。外因系+共通系凝固能、つまり凝固第II, V, VII, X因子とフィブリノゲンを反映するとされ、スクリーニングテストとして広く日常の臨床検査に用いられている。

APTTは血漿にリン脂質と陰性荷電体とカルシウムを加えフィブリンが形成されるまでの時間を測定する。この検査は内因系+共通系凝固機能つまり凝固第VIII, IX, XI, XII, X, II因子、フィブリノゲンを反映するとされ、血液凝固機構のスクリーニングテストとして日常の臨床検査に用いられる。

測定原理からも明らかなことであるが、いずれの検査もフィブリン形成後に関与する凝固第XIII因子や α_2 アンチプラスミン欠損の検査としては無効である。

これらの検査は抗凝固薬のモニターとして発展してきた経緯があり、APTTは未分画ヘパリンなど、PTはワーファリンなどの薬効モニターと投与量決定に有効である⁸⁾。

これらの検査は内科疾患の検索に多用されており、PTは先天性凝固障害、ビタミンK欠乏症、肝障害、出血や播種性血管内凝固症候群(DIC)などの後天性凝固障害の診断に使われる。経口プロトロンビン阻害薬の投与で延長するがコントロールの指標としては確立されおらず、さらに経口活性化凝固第X因子阻害薬(Xa阻害薬)の投与では変化が乏しい⁹⁾。

APTTはループスアンチコアグラントの検出、凝固第IX, VIII, XI, XII因子、高分子キニノゲン、血漿プレカリクレインとフィブリノゲン、プロトロンビン、凝固第X因子の低下や様々な凝固阻害物資の存在を反映する。血友病、肝硬変症など肝臓のタンパク質合成能低下、ビタミンKの欠乏、凝固活性中和自己抗体の産生、マクログロブリン血症など異常タンパク質産生、播種性血管内凝固症候群(DIC)などによりAPTTは延長する¹⁰⁾。

PT, APTT検査は多くのガイドラインで手術前の検査として挙げられ正常値の1.5~2倍の延長を有意と

して、血漿製剤や凝固因子の投与を考えるとされている¹⁻⁷⁾。しかし近年では多くの総説が周術期の出血傾向の予測や血液製剤投与の指標としては不向きであり、周術期検査としては推奨しないと指摘している^{8,11,12)}。

手術中のような急激に状態が変化する状況では、測定に時間がかかると測定結果が出た時にはすでに状況が変わっている。そこでタイムリーな point-of-care が必要であるが、中央検査部での検査では時間がかかりすぎる。ドライヘマト、コアグチェックなどの簡易検査機器もあるが数値データをそのまま中央検査部の数値データと比較できないなどの問題もある。したがって周術期や外傷時などの凝固機能検査としては適切ではないと思われる^{6,13-15)}。ただ、硬膜外麻酔や脊椎くも膜下麻酔の可否を判断するための術前検査としては有用であると考えられている^{16,17)}。

2. 活性化凝固時間 (ACT)

ACT は 1966 年に Hattersley により紹介された検査法であり、今日でも心臓血管外科手術時におけるヘパリンのモニターとして広く使用されている。また、測定が簡便で短時間で済むため手術室以外でも活用されている。

ACT はカオリンやセライトなどの凝固活性化剤を全血と混合して内因系凝固反応を惹起してフィブリン塊形成までの時間を測定する検査であるが、様々な測定機器があり測定方法は標準化されていない。たとえば、Hemochron (International Technidyne Corp., Edison, NJ) の場合はセライトと鉄製の磁石が入った試験管に血液を 2 ml 加え本体機器に挿入する。凝固が起こる前には、試験管の底で磁石が回転しているが、凝固が起こると磁石は押し上げられ磁気センサーの範囲外に移動する。この時点をもって凝固時間とする。Hemotec ACT (Medtronic Hemotec, Paker, CO) の場合はカオリンを含んだチャンバーに血液 0.4 ml を加える。チャンバーにはプランジャーが付いており自然にチャンバー内に落下するが凝固が進むと落下速度が低下する。この速度を光学的に捉えて一定の速度まで低下した時点を確認する¹⁸⁾。この 2 種の検査を比較した研究は多いが、測定値にかなりの乖離が見られるので違う機械での測定値を単純に比較してはいけなるとされる^{19,20)}。さらに、血液希釈・低体温・血小板数減少・フィブリノゲン低下や麻酔や手術そのものなども ACT に影響すると考えられており ACT の解釈には注意が必要である^{18,21,22)}。

経皮的冠動脈形成術 (PCI) 実施時にも ACT 測定が推奨されてきたが、近年では血栓・出血傾向の予測には不向きであるとの報告がなされている^{23,24)}。

したがって、ACT を利用するときには使用している機器の特性などを把握して使用することが望まれる。

3. フィブリノゲン

フィブリノゲンはフィブリン網形成の最終段階に位置する重要な分子であり出血を考えるうえで極めて重要である。その正常値は 150-400 mg/dl である。また出血によって最初に臨床上問題となるレベルまで減少する凝固因子でもあり²⁵⁾ 恒常性の維持にはフィブリノゲン投与がカギになる。実際フィブリノゲン濃度が 150 mg/dl を下回ると手術中の出血量が増加するとの報告も多く、ガイドラインでも血漿製剤やフィブリノゲン製剤の投与が推奨されている²⁶⁾。

急速な出血が起こった場合、一般に輸液や輸血で循環血漿量を回復させるが、結果としてフィブリノゲンを含む凝固因子や血小板の希釈が起こる。この希釈と出血に伴う凝固因子等の消費の両方が起こることで血液凝固異常をきたしやすい。手術前にフィブリノゲンを投与された場合には術後の出血量が 32% 減少したとの報告もある²⁷⁾。その他にもフィブリノゲン投与により輸血必要量が減少したとの報告は多い^{28,29)}。

Point-of-care として迅速に測定できればその時点で必要なフィブリノゲン投与量がわかり適切な対応ができるのだが、難点は中央検査部での測定に 30-40 分の時間がかかるので出血している状況下でリアルタイムでのフィブリノゲン濃度を知りたいときに間に合わないことである。

そこでフィブリノゲン濃度変化のシミュレーション方法³⁰⁾ やドライヘマトなどの point-of-care 製品の利用が考えられる。ただ、ドライヘマトと中央検査室での測定値の比較にはヘマトクリット補正式が必要である³¹⁾。そこで、多くの論文で粘弾性試験が推奨されている^{26,31-35)}。

4. Dダイマー

Dダイマーは可溶性フィブリンの分解産物である。つまり基本的に生成された血栓が線溶により壊されてできる分解産物であり、非常に多くの研究で凝固活性と線溶活性の有用なマーカーであることがわかっている。Dダイマーは静脈血栓塞栓症（VTE）の診断目的で精力的に研究されていて、VTEの除外診断としても有効である^{36, 37)}。

手術前の検査としては一般的であり、深部静脈血栓症や血栓塞栓症などのスクリーニング検査として有用である。また播種性血管内凝固症候群（DIC）の診断やVTE後の抗凝固継続・中断を判断するための検査としても利用されている³⁶⁾。

5. 血小板

血小板数の検査は手術前の検査として一般的である。血小板は一次止血および細胞基盤性凝固に必須なので極端に減少した場合は血小板輸血の指標になる。一つのガイドラインとしては、1. 自然な出血を避けるためには $>10,000/\mu\text{l}$ 2. 中心静脈カテーテル挿入時 $>20,000/\mu\text{l}$ 3. 検査のための腰椎穿刺+予定手術(神経以外) $>50,000/\mu\text{l}$ 4. 体外循環を伴う心臓手術で血小板減少 and/or 血小板機能異常のある者には血小板輸血をする³⁸⁾。

周術期では一般に血小板数が $50,000\text{--}75,000/\mu\text{l}$ を下回ると出血リスクが増大すると考えられている³⁹⁾。破たんした微小な血管の穴をふさぐのに血小板は必要であるので、手術時や外傷時は十分な血小板数がホメオスターシスを保つのに必要である³⁹⁾。この結論は現在でも正しいのだが粘弾性試験のpoint-of-careとしての実施が急速に増えているので相対的な臨床的有用性は低下傾向にある⁴⁰⁾。

血小板は機能的に不均一な細胞集団³⁹⁾なので本当は血小板の機能を見るべきである。しかし血小板凝集能などの血小板数以外の検査にはかなりの熟練を要することも有りあまり一般的ではない。

参考文献

- 1) Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology* 2006; 105: 198-208
- 2) Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives: 7 Procoagulants. *Transfus Med Hemother* 2009; 36: 419-36
- 3) National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 1, Critical Bleeding/Massive Transfusion. Canberra: National Blood Authority, 2011
- 4) Liembruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period. *Blood Transfus* 2011; 9: 189-217
- 5) O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126: 11-28
- 6) Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, et al. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 135: 634-41
- 7) Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013; 17: R76
- 8) Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med*. 2014; 34: 453-77
- 9) http://www.jstn.org/glossary_detail/?id=342 (2019年1月14日検索)
- 10) http://www.jstn.org/glossary_detail/?id=375 (2019年1月14日検索)
- 11) Haas T, Fries D, Tanaka KA, et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth*. 2015; 114: 217-24
- 12) Chee YL, Crawford JC, Watson HG, et al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2008; 140: 496-504
- 13) 五十嵐達. プロトロンビン時間 (PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT). 香取信之, 検査値から考える周術期血液凝固異常, 東京, 克誠堂出版, 2017, pp23-29
- 14) Davenport R, Manson J, De'Ath H, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med*. 2011 ;39: 2652-8.
- 15) Mitra B, O'Reilly G, Collecute M, et al. Prospective comparison of point-of-care international normalised ratio

- measurement versus plasma international normalised ratio for acute traumatic coagulopathy. *Emerg Med Australas.* 2012; 24: 363-8.
- 16) Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003; 28: 172-97.
 - 17) Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg.* 1994; 79: 1165-77.
 - 18) Linda Shore-Lesserson. Coagulation Monitoring, In: Joel A. Kaplan, ed. *Essentials of Cardiac Anesthesia.* Philadelphia: Elsevier Inc. 2008 pp264-90
 - 19) Avendaño A, Ferguson JJ. Comparison of Hemochron and HemoTec activated coagulation time target values during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 907-10.
 - 20) Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 108: 1076-82.
 - 21) 小川覚. 心臓外科手術における凝固テストの活用法 日臨麻会誌 2016; 36: 204-11.
 - 22) 丸藤哲, 澤村淳, 早川峰司, et al. 救急集中治療における血小板・凝固線溶系モニタリングの実際. 日救急医学会誌 2009; 20: 1-15.
 - 23) Gui YY, Huang FY, Huang BT, et al. The effect of activated clotting time values for patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016; 144: 202-9.
 - 24) Mottillo S, Filion KB, Joseph L, et al. Defining optimal activated clotting time for percutaneous coronary intervention: A systematic review and Bayesian meta-regression. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017; 89: 351-66.
 - 25) Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, et al. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg.* 2012; 114: 261-74.
 - 26) Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion.* 2014; 54: 1389-405
 - 27) Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost.* 2009; 102: 137-44.
 - 28) Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2009; 102: 785-92.
 - 29) Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 795-802.
 - 30) 木倉睦人, 浦岡雅博, 西野淳子, 他. 周術期における輸血節減への新しい取り組み —ポイントオブケアの3条件: トリガー, エビデンス, スピード—. 浜松労災病院学術年報掲載予定
 - 31) 佐藤恒久, 鈴木祐二. フィブリノゲン濃度. 香取信之, 検査値から考える周術期血液凝固異常, 東京, 克誠堂出版, 2017, pp47-57
 - 32) Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012; 117: 531-47.
 - 33) Schaden E, Kimberger O, Kraincuk P, et al. Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. *Br J Anaesth.* 2012; 109: 376-81.
 - 34) Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care.* 2011; 15: R83.
 - 35) Besser MW, Ortmann E, Klein AA. Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage. *Anaesthesia.* 2015; 70 Suppl 1:87-95, e29-31.
 - 36) Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2411-20
 - 37) Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017; 39 Suppl 1:98-103.
 - 38) Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 205-13.
 - 39) Ronald D. Millar. Patient Blood Management: Transfusion Therapy, In: Ronald D. Millar, ed. *Miller's Anesthesia, 8th edition* Philadelphia: Saunders 2015, pp1830-67
 - 40) Görlinger K, Dirkmann D, Solomon C, et al. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth.* 2013; 110: 222-30

2-d-1. 血液粘弾性検査の特徴と一般凝固検査との比較：ROTEM

<Summary statement>

- ROTEM で得られたパラメーターは各種凝固因子の欠乏, 血小板数の低下, 線溶反応の亢進などを反映し, 中央検査室で測定された一般凝固検査と中等度の相関性を有している.

- 心臓外科手術患者に対して ROTEM を中心とした遅滞ない止血管理を導入することは、各種同種血製剤の使用量および術後出血量を低下させる。予後の改善効果についてはさらなるエビデンスの集積が求められる。

トロンボエラストメトリー (ROTEM; TEM International, Munich, Germany) は、Hartert の開発した装置を改良した¹⁾、欧州で臨床導入が開始された凝固モニタリング装置である。現在、本邦では ROTEM delta と後継機の ROTEM sigma の臨床使用が可能となっている。ROTEM delta では、添加した全血検体をキュベット内で活性化する。さらに、回転するピンを浸すことで経時的なクロット形成による血液粘稠度の変化をピンに負荷される機械的インピーダンスから測定する²⁾。一方、ROTEM Sigma では測定カートリッジと自動吸引システムを採用したことにより、ピペッティング操作の省略を実現化している。ROTEM では、全血検体から内因系または外因系凝固活性剤により惹起されるクロット形成を、経時的に観察可能である。図式化された血液凝固の過程は、フィブリン形成が開始するまでの時間 (Clotting time; CT)、フィブリン重合の初期速度を反映するクロット形成時間 (Clot formation time; CFT) およびアルファ角 (Alpha angle; α)、クロット形成後の最大粘稠度 (Maximum clot firmness; MCF)、さらに繊維素溶解 (線溶) 傾向のある場合にはクロット線溶の程度 (Clot lysis; CL) として示される³⁾。

ROTEM では幾つかの測定ラインナップが用意されているが、EXTEM は外因系凝固反応の把握に適しているため、心臓外科手術の血液凝固モニタリングには汎用性が高い。FIBTEM では、サイトカラシン D を添加することで、血小板とフィブリンの結合を抑制し、フィブリン重合のみのクロット強度を評価可能である⁴⁾。その他、内因系凝固活性の評価 (INTEM)、ヘパリン残存の検出 (HEPTEM) や線溶反応亢進の検出 (APTEM) を介して、人工心肺前後における止血異常の病態をより多面的に把握することが可能となっている。得られた各パラメーターは血小板数の低下、フィブリノゲンや第 XIII 因子の欠乏、線溶亢進などに影響を受けるが、中央検査室で測定された一般凝固検査と相関性も有していることが報告されている。心臓外科手術患者を対象とした報告では、EXTEM および INTEM の CT はそれぞれ PT ($r = 0.55$) と aPTT ($r = 0.49$) と中等度に相関していた⁵⁾。また、フィブリンクロットの間接的評価が可能な FIBTEM の MCF と血漿フィブリノゲン値の間には高い相関が示されている ($r = 0.85$)⁵⁾。ROTEM を臨床応用するにあたり、注意が必要な幾つかのピットフォールが存在する。測定結果は検体の採血部位、クエン酸ナトリウムの有無、測定までの待ち時間、年齢・性差、日常的な装置メンテナンス等に影響を受ける⁶⁾。また、検体中のヘマトクリットの変動やコロイド輸液が測定結果に及ぼす影響が指摘されている⁷⁾。ROTEM delta では測定者によるトレーニング状況が結果に影響が知られるが、ROTEM Sigma では血液検体のピペッティング操作を省略したことでこの問題が克服された。心臓手術領域では易血栓傾向が止血障害の病態に混在するが、ROTEM による凝固亢進状態の判定精度は高くないため、これらを同時に評価するには限界がある。

心臓外科手術における順序立てた止血戦略を構築するうえで、ROTEM で得られた結果をいかに人工心肺後の輸血戦略に適用させていくかが重要な課題である。Spalding らは、所属施設の心臓外科手術において ROTEM 導入前 ($n = 729$) と導入後 ($n = 693$) の輸血状況について後ろ向きに調査している⁸⁾。結果、赤血球製剤と血小板製剤の使用量は ROTEM 導入の前後でそれぞれ 25%、50% 削減され (1 ヶ月あたりの製剤総費用に関しては、32% 削減)、同装置の高い輸血削減効果と対費用効果が示されている。Weber らは心臓外科手術患者を ($n = 100$)、血小板数、活性化凝固時間、血漿フィブリノゲン値、プロトロンビンなどから構成された輸血アルゴリズムによる従来群と ROTEM をもちいた輸血アルゴリズムによる POC 群に振り分け、単一施前向き比較試験をおこなった⁹⁾。結果、赤血球製剤使用量は、従来群に比較して POC 群で有意に少なく [中央値; 5 単位 (IQR 4-9) vs 中央値 3 単位 (IQR 2-6)]、また血小板製剤使用量も少なかった [中央値; 5 単位 (IQR 3-8) vs 中央値 0 単位 (IQR 0-3)]。さらに、術後 12 時間出血量においも、従来群に比較して POC 群で有意に少ないという結果であった (中央値; 800 mL vs 425 mL)。さらに、近年では Karkouti らが POC テストによる輸血アルゴリズムを未導入であったカナダ国内 12 施設を対象に、stepped-wedge 法を用いた無作為比較試験を行い、輸血アルゴリズムの導入が心臓外科手術における輸血使用量に及ぼす影響について前向き臨床研究をおこなっている¹⁰⁾。本研究での輸血アルゴリズムにもちいられた POC は、ROTEM および Plateletworks であった。結果、POC 群 ($n = 3847$) では導入前の対照群

(n = 3555) に比較して、赤血球製剤輸血 [相対リスク; 0.91 (95%CI, 0.85-0.98)], 血小板製剤輸血 [相対リスク; 0.77 (95%CI, 0.68-0.87)], 大出血発生率 [相対リスク; 0.83 (95%CI, 0.72-0.94)] が有意に減少し、輸血アルゴリズムの導入を支持する結果であった。一方で、同試験では血小板製剤の削減効果は参加施設間で大きく異なっており、また、新鮮凍結血漿の使用量に对照群に対して差異が認められなかった。

諸外国と同様に、本邦においても心臓手術領域における ROTEM の有用性を検証した臨床研究結果が報告されている¹¹⁻¹³⁾。Kawashima らは FIBTEM によるフィブリン重合障害に着目し、ROTEM の導入が成人心臓手術患者における輸血製剤使用量に与える影響について後ろ向きに調査しているが (n = 215)¹¹⁾、人工心肺離脱時における FIBTEM-MCF の低下は術後出血量の有意なリスク因子となっていた。また、新鮮凍結血漿の投与量決定に FIBTEM を用いることで、その前後における各種輸血製剤の使用量は有意に低下し、また術中総輸血量は 24.5% 削減されていた (平均値; 1795 mL vs 2380 mL)。Nakayama らは先天性心臓手術患者を対象に単一施設前向き比較試験をおこなっている¹²⁾。同研究では、78 名の患児において ROTEM の各種テストを測定し、重回帰分析結果から術後出血量と特に強い関連が見出された EXTEM-A10 と FIBTEM-A10 (A10; クロット粘稠度の 10 分値) を抽出し、輸血アルゴリズムを作成している。次に、100 名の患児を ROTEM 輸血群 (n = 50) と従来群 (n = 50) に無作為に振り分けて、輸血アルゴリズムが輸血アウトカムに与える影響を前向きに調査した。結果、従来群に比較して、ROTEM 輸血群では術後 12 時間の出血量 (中央値; 9 mL/kg vs 16 mL/kg) と赤血球輸血量 (中央値; 11 mL/kg vs 23 mL/kg) が有意に少なく、集中治療室の在室期間も短くなっていった (中央値; 60 時間 vs 71 時間)。また、最近、Ichikawa らは人工心肺手術において ROTEM を導入することが与える臨床効果を検証している¹³⁾。同研究では、EXTEM および FIBTEM をもちいた輸血アルゴリズムを使用し (68 名)、これを導入以前の对照群と比較検討している (69 名)。結果、術中および術後 24 時間における、赤血球輸血または新鮮凍結血漿の使用量は、全てにおいて優位に減少していたことを報告している (新鮮凍結血漿; 術中 480 mL vs 720 mL, 術後 24 時間 480 mL vs 840 mL, それぞれ中央値)。また、術後 24 時間における総出血量も ROTEM 群において有意に低かった (369.5 mL vs 706.4 mL)。

この様に、心臓外科手術において ROTEM を組み入れた輸血戦略は総輸血使用量を削減することで、大量出血患者の患者転帰をも改善させる可能性がある。一方、各臨床試験において削減された輸血製剤の種類やその効果には質的な差異が認められていることには明確な回答が得られていない。また、単施設の無作為比較試験の多くはバイアスリスクが高いことがメタ解析で指摘されていることから¹⁴⁾、さらなるエビデンスの集積が求められるが、現状において ROTEM は輸血アルゴリズムの中核的な位置づけを果たす有力な viscoelastic device と考えられる。

参考文献

- 1) Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombeastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1948; 26: 577-583.
- 2) Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A. Rotational thromboelastometry (ROTEM)-based coagulation management in cardiac surgery and major trauma. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2012; 26: 1083-93.
- 3) Lang T, Bauters A, Braun SL, *et al.* Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 301-10.
- 4) Solomon C, Sorensen B, Hochleitner G, *et al.* Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thrombelastography and thromboelastometry. *Anesthesia and analgesia* 2012; 114: 721-30.
- 5) Ogawa S, Szlam F, Chen EP, *et al.* A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion* 2012; 52: 14-22.
- 6) Roeloffzen WW, Kluijn-Nelemans HC, Mulder AB, *et al.* In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography. *Anesthesia and analgesia* 2010; 110: 987-94.
- 7) Ogawa S, Tanaka KA, Nakajima Y, *et al.* Fibrinogen measurements in plasma and whole blood: a performance evaluation study of the dry-hematology system. *Anesth Analg* 2015; 120: 18-25.
- 8) Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, *et al.* Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1052-7.
- 9) Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, *et al.* Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of effica-

- cy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 531–47.
- 10) Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, *et al.* Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2016; 134: 1152–62.
 - 11) Kawashima S, Suzuki Y, Sato T, *et al.* Four-Group Classification Based on Fibrinogen Level and Fibrin Polymerization Associated With Postoperative Bleeding in Cardiac Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 648–55.
 - 12) Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, *et al.* Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; 114: 91–102.
 - 13) Ichikawa J, Marubuchi T, Nishiyama K, *et al.* Introduction of thromboelastometry-guided administration of fresh-frozen plasma is associated with decreased allogeneic blood transfusions and post-operative blood loss in cardiopulmonary-bypass surgery. *Blood Transfus* 2018; 16: 244–52.
 - 14) Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017; 118: 823–33.

2-d-2. 血液粘弾性検査の特徴と一般凝固検査との比較：TEG 6S

TEG6s[®]

<Summary statement>

- TEG6s[®]を用いると、10～15分で凝固機能を評価できる。
- 全血を用いた検査であり、血小板数・機能も反映する。
- TEG6s[®]を用いることにより出血量を減らし、結果として輸血量も減らすことができる。
- Platelet mappingにより、ADP受容体拮抗薬による受容体拮抗率を知ることができる。

<解説>

1. はじめに

Thromboelastographyとは、全血を用いて凝固能を評価する検査方法であり、原理は1946年にドイツ人のHarterにより紹介された。この原理に基づき、1976年にアメリカのHaemoscope社がトロンボエラストグラフィを行う装置としてThromboelastograph[®]を商品化し、2007年からはHaemonetics社により販売されている。2015年にそれまでのCupとPinを手動でセットして測定する方式から、すべてが1枚のカートリッジに内包されたTEG6s[®]が発売されている。

2. TEG6s[®]の原理

従来のThromboelastographyでは、クエン酸化した全血をCupにいれ試薬を加えた上で、血液内でPinを回転させてフィブリンの形成によりこのPinの回転しにくくなる過程（血餅強度）をグラフ化していた。TEG6s[®]では、血液に振動を加えその変形が小さくなっていく過程をレーザービームで測定する方法に変更されている。従来の測定方法とは高い相関性がある。この方式により、小さなカートリッジ内にいくつの試薬セットを内包させることに成功しており、機器全体の小型化、測定の省力化に成功している。現在、Global hemostasis[®]というカートリッジでは従来の血液凝固能検査を、Platelet mapping[®]というカートリッジでは血小板機能を測定できるようになっている。

Global hemostasis[®]には、あらかじめ1枚のプレートに次の4つの試薬がセットされている。このカートリッジでは、次の4つの評価を行うことができる。1)フィブリノゲンの不足、2)血小板の不足、3)ヘパリンの残存、4)線溶系の亢進である。

- ① CK：クエン酸採血された血液にカオリンを加えることにより、内因系の凝固能（血餅強度）を評価する。
- ② CRT：クエン酸採血された血液に、カオリンと組織因子を加えて外因系、内因系の両方を活性化して迅速に結果を得る。この検査では、サンプルの最大凝固能を評価することができる。
- ③ CKH：クエン酸採血された血液にカオリンとヘパリナーゼを加えて、①のCKと比較する。CKはII、X因子阻害薬であるヘパリンの影響を受けるのに対して、ヘパリナーゼを含有するCKHでは受けない。CKとCKHの比較によりサンプルが含有するヘパリン量を評価することができる。

- ④ CFF：②の CRT に GIIb/IIIa 受容体拮抗薬（血小板がフィブリノーゲンに結合する部分）を添加することにより，血小板の凝固への参加を阻害し，フィブリノーゲンだけの血餅強度を評価する。

Platelet mapping[®]では，ヘパリン化された血液を用いて，クロピドグレル血小板の受容体抑制率を求めることができる。

- ① HKH：Global hemostasis の CKH と同じ内容の検査になる。ヘパリナーゼを含有していてヘパリンを中和した上でカオリンにより形成されるトロンビンおよびフィブリンによって形成される血餅強度を測定する。
- ② ActF：レプチラーゼと XIII 因子を含んでいて，トロンビンの影響を排除して，フィブリンのみによる血餅を形成させている。
- ③ ADP：ADP を添加することにより，ADP 受容体拮抗薬であるクロピドグレルなどの抗血小板薬の受容体拮抗率を求める。
- ④ AA：アラキドン酸を添加することにより，血小板の TXA2 を介する受容体を刺激して血餅を形成させる。アスピリンによる受容体拮抗率を求めることができる 2018 年末現在，使用することができない。

3. TEG6s[®]の使用法

- ① 機械の立ち上げをおこなう。
- ② 選択したカートリッジを挿入する。
- ③ Global hemostasis[®]ではクエン酸採血管に，Platelet mapping[®]ではヘパリン採血管に血液 2 mL を注入する。
- ④ 採血管内の抗凝固された血液のうち 300 μ L をカートリッジの指定の箇所に注入し，開始ボタンを押すと測定が始まる。
- ⑤ 結果となる血餅強度の経時変化はリアルタイムに表示される。

TEG6s[®]では 図 1 のような結果が得られる。

- ① R (単位 分)：測定開始から血餅形成が始まる（血餅強度が 2 mm に達する）までの時間を示している。
- ② K (単位 秒)：R から血餅の振幅が 20 mm に達するまでの時間を示している。
- ③ Angle (単位 角度)：R と K の中間地点での接線の傾きを示している。トロンビンによりフィブリノーゲンがフィブリンになる速度が反映される。
- ④ MA (単位 mm)：血餅強度が最大に達した時点での振幅を示していて，血小板—フィブリンの架橋形成の強度を反映している。

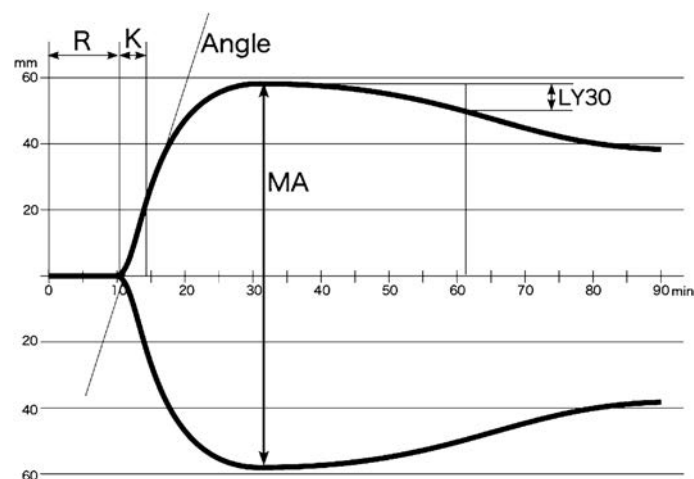


図 1：TEG の出力波形と計測項目

- ⑤ LY30 (単位 %) : MA に達してから 30 分後の振幅の減少率を示している。血餅は形成された後にプラスミンにより分解されて振幅は減少する。線溶が亢進しているとその値が大きくなる。

この波形の比較、および測定値の解釈により凝固機能を判断することになる。

4. TEG6s[®]の結果の解釈

Global Hemostasis[®]の解釈 (図 2)

- ① フィブリノゲンの不足 (図 2 ①) : CFF の MA はフィブリノゲン単独で形成される血餅強度を反映するために、CFF の MA の減少はフィブリノゲンの不足を意味している。
- ② 血小板の不足 (図 2 ②) : CRT の MA は血小板とフィブリンにより形成される血餅強度を示している。CFF の MA がフィブリノゲンを反映することから、CRT の MA と CFF の MA の差は血小板の機能を反映していると考えられる。
- ③ ヘパリンの存在 (図 2 ③) : ヘパリンの影響を受ける CK と、ヘパリナーゼの添加によりヘパリンの影響を受けなくなった CKH の波形を比較することにより、ヘパリンの影響の有無を判断することができる。
- ④ 線溶系の亢進 (図 2 ④) : LY30 の値が大きくなってきた場合は、線溶系が亢進していると判断する。

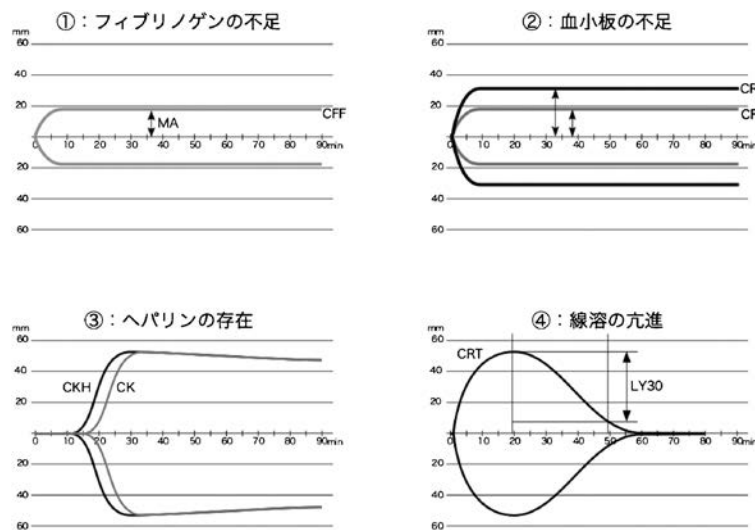


図 2 : TEG 出力波形の解釈

- ① フィブリノゲン不足 ② 血小板の不足
③ ヘパリンの残存 ④ 線溶の亢進

Platelet Mapping[®]の解釈

- ① フィブリノゲンの不足 : ActF の MA は CFF 同様にフィブリノゲン量を反映している。
- ② 血小板の不足 : CRT 同様にフィブリノゲンと血小板の総合的な血餅強度を示している。HKH の MA と ActF の MA の差が全血小板の機能を繁栄する。
- ③ ADP : クロピドグレルなどの ADP 受容体を介して抗血小板作用を発揮する薬物を服用している患者の検体において、ADP を添加するとこれらの薬物が結合していない受容体を介した血餅が形成されることから、以下の式を用いて ADP 受容体の薬物による抑制率を計算することができる。

$$\text{受容体抑制率} = \left(1 - \frac{\text{ADP の MA} - \text{ActF の MA}}{\text{HKH の MA} - \text{ActF の MA}} \right) \times 100$$

5. TEG6s[®]と一般凝固検査 (PT, APTT, FNG, FDP, D-dimer) との測定

- ① フィブリノゲン値との比較 (図 3) : Clauss 法で測定したフィブリノゲン値と CFF の MA の比較は、良好な線形の関係を示している¹⁾。

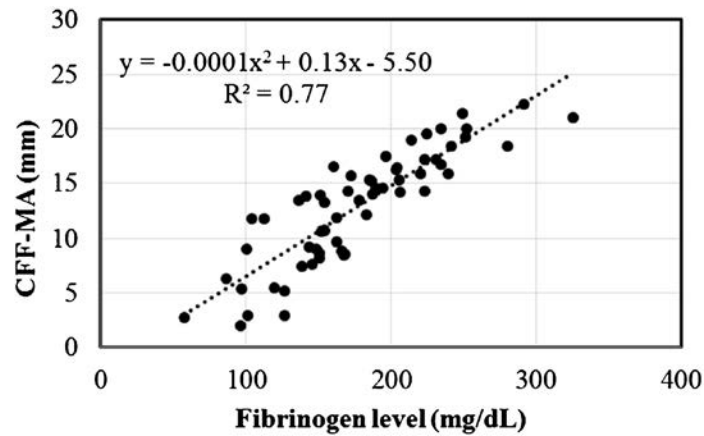


図3：中央検査室で測定したフィブリノゲン値と TEG6s の波形から算出したフィブリノゲン値の比較

X 軸：Clauss 法によるフィブリノゲン濃度 (mg/dL)

Y 軸：TEG6s-CFF の MA (mm)

良好な正の相関を認める。

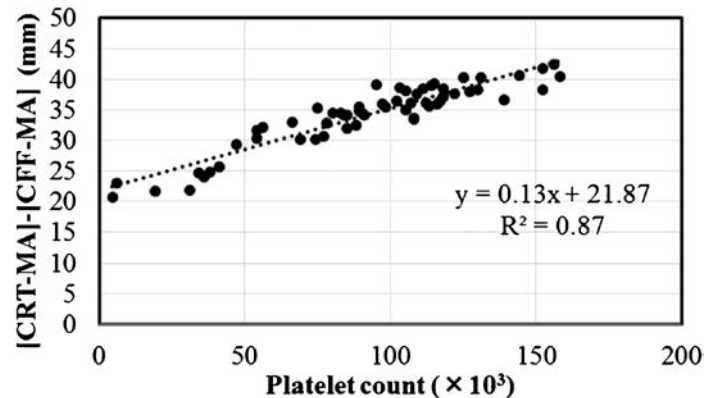


図4：中央検査室で測定した血小板値と TEG6s の波形から算出した血小板凝固能との比較

X 軸：血算による血小板数 ($\times 10^3$ 個/mm³)

Y 軸：CRT の MA と CFF の MA の差 (mm)

良好な正の相関をみとめる。

- ② 血小板数との比較 (図4)：CK の MA と中央検査室で測定した血算値の中の血小板数とは正の相関をみとめる¹⁾。

6. TEG6s[®]と一般凝固検査 (PT, APTT, FNG, FDP, D-dimer) との臨床使用上の比較

- ① 測定に要する時間の比較：一般凝固検査は血漿を検体として各病院の中央検査室で実施されることが多い。検査を実施するにあたっては、血漿分離用採血管への採取→検査室への運搬→遠心分離および上清の採取→検査機器へのセット→検査結果の伝達という過程を必要とする。これに要する時間は、施設により時間帯 (昼間の定時か、夜間の緊急か) により大きく異なっている。フランスでの報告になるが、29~235分を要している²⁾。TEG6s[®]は、ベッドサイドで測定するいわゆる point-of-care 機器の1つであり、運搬の時間は必要が無い。また、全血を用いて検査するようになっていて、遠心分離過程も不要である。そのため採血から暫定的な結果を得るまでには10~15分程度である。心臓手術では、凝固状態は目まぐるしく変化するため、短時間で結果が得られることが望ましい。
- ② 術後出血量の予測：Shrama らは、人工心肺を用いて心臓手術を受ける患者を対象として、TEG と PT/APTT を比較している。この研究では、PT/APTT は術後出血量と相関を示さなかったのに対して、TEG のパラメーターである R と MA が術後出血量の予測に有用であったと報告している³⁾。PT/APTT と有意な差はなかったとする報告もある⁴⁾。

- ③ 輸血量の比較：輸血を実施するに当たっては、不足する成分を適量投与する必要がある。適切な血小板および凝固因子の補充がおこなわれれば止血効果が得られて、赤血球輸血も減少する⁵⁾。Serrainoらは、メタ解析により TEG および ROTEM の使用により、赤血球輸血 (Risk Ratio=0.88, 95%信頼区間 0.79~0.97)、血小板輸血 (Risk Ratio=0.78, 95%信頼区間 0.66~0.93)、新鮮凍結血漿 (Risk Ratio=0.68, 95%信頼区間 0.46~1.00) で、輸血量を減少させることを示している⁶⁾。
- ④ 死亡率への影響：Serraino らは、7つの研究からのメタ解析により、死亡率が約 1/2 (Risk Ratio=0.55, 95%信頼区間 0.28~1.10) になるが、統計学的に有意ではなかったと報告している⁶⁾。
- ⑤ 重篤な合併症への影響：TEG もしくは ROTEM の使用により、術後の再止血術、急性腎不全発生率、血栓塞栓症イベントを減少させると報告されている^{6,7)}。
- ⑥ PT/APTT など血漿を検体とする検査方法の限界：生体内での凝固過程の多くは血小板表面で進行するため、検体内に血小板を含まない PT/APTT などの検査では血小板が凝固能に与える影響を評価することはできない。また PT/APTT では、XIII 因子によるフィブリン重合が起きるまえに検査が停止してしまうため、XIII 因子の影響も評価できない⁸⁾。
- ⑦ ヘパリンの検出：心臓手術では人工心肺から離脱後にプロタミンによりヘパリンを拮抗する。この時に指標とするのが、activated clotting time (ACT) である。ところが、プロタミン自身も抗凝固作用を有しているため、プロタミンの投与量が過小でも (残存ヘパリンによる抗凝固作用) 過剰でも (プロタミンによる抗凝固作用) ACT は十分に短縮しないことになる。TEG6s[®]では、CK と CKH の比較により、感度よく残存ヘパリンを検出することができるので、プロタミンを追加投与するかどうかの判断に有用である⁹⁾。
- ⑧ 線溶系の評価について：線溶系の亢進は重篤な出血を来すことから、死亡率にも直結する問題である。線溶系の亢進を一般凝固検査で診断することは難しい。外傷患者を対象とした研究になるが、TEG では高度線溶亢進 (LY30=78%) と判断された症例でも、D-dimer は有意な変化を示さなかった (死亡率=100%)¹⁰⁾。
- ⑨ Platelet Mapping の評価：一般凝固検査では抗血小板薬による血小板機能抑制程度を評価することは難しい。TEG の platelet mapping は、global hemostasis 同様に短時間で測定可能であり、検査室でおこなわれる検査法との相関も高い¹¹⁾。ADP 受容体拮抗薬を服用している患者に対しても適切な対策を取り血小板輸血を含む輸血量を減らす効果がある。クロピドグレルを服用している患者が、手術前に十分な休薬期間をおかずに手術を受ける際、ADP 受容体抑制率が 34%を以下ときは、手術をキャンセルせずに実施しても、輸血が増えることはない¹²⁾。

参考文献

- 1) Tamura T. Predicting results of fibrinogen and platelet levels by TEG6s during cardiopulmonary bypass: A pilot study. *J Clin Anesth* 2019; 58: 59-60
- 2) Toulon P, Ozier Y, Ankri A, et al. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009; 101: 394-401
- 3) Sharma S, Kumar S, Tewari P, et al. Utility of thromboelastography versus routine coagulation tests for assessment of hypocoagulable state in patients undergoing cardiac bypass surgery. *Ann Card Anaesth* 2018; 21: 151-57
- 4) Welsh KJ, Padilla A, Dasgupta A, et al. Thromboelastography is a suboptimal test for determination of the underlying cause of bleeding associated with cardiopulmonary bypass and may not predict a hypercoagulable state. *Am J Clin Pathol* 2014; 142: 492-7
- 5) Bolliger D, Tanaka KA. Roles of thromboelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev* 2013; 27: 213-20
- 6) Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017; 118: 823-33
- 7) Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res* 2016; 203: 424-33
- 8) Mann KG. Thrombin formation. *Chest* 2003; 124: 4S-10S
- 9) Galeone A, Rotunno C, Guida P, et al. Monitoring incomplete heparin reversal and heparin rebound after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: 853-8

- 10) Ostrowski SR, Sorensen AM, Larsen CF, et al. Thrombelastography and biomarker profiles in acute coagulopathy of trauma: a prospective study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2011; 19: 64
- 11) Agarwal S, Coakley M, Reddy K, et al. Quantifying the effect of antiplatelet therapy: a comparison of the platelet function analyzer (PFA-100) and modified thromboelastography (mTEG) with light transmission platelet aggregometry. Anesthesiology 2006; 105: 676-83
- 12) Kasivisvanathan R, Abbassi-Ghadi N, Kumar S, et al. Risk of bleeding and adverse outcomes predicted by thromboelastography platelet mapping in patients taking clopidogrel within 7 days of non-cardiac surgery. Br J Surg 2014; 101: 1383-90

2-d-3. 血液粘弾性検査の特徴と一般凝固検査との比較：Sonoclot[®]（ソノクロット）

<Summary statement>

- Sonoclot は、少量の全血サンプルで凝固機能、血小板機能そして線溶系を測定できるマイクロ粘度計の役割を持つ。
- Sonoclot の測定時間や測定項目は、凝固活性剤の種類によって異なるが、ガラス粒の使用によって凝固機能と血小板機能を合わせて僅か 15 分程度で測定可能となる。
- Sonoclot の臨床応用によって、透析患者の血液凝固機能、心臓外科手術後の術後出血予測、DIC の予後予測が可能となることが示唆された。

1. はじめに

Sonoclot[®]（ソノクロット）は、1998 年から本邦で使用されるようになり、第一世代が血液凝固・血小板機能装置 Sonoclot モデル DP-2951 が発売された。当初は、凝固活性剤がセライトのみが使用できたモデルである。第二世代となると、血液凝固分析装置の Sonoclot モデル SC1 だけでなく、血液凝固・血小板機能分析装置 SCP1 及び SCP2 へと発展してきた。SCP1 までは 1 検体のみの測定であったが、SCP2 となると 2 検体を別々に測定することが可能となった。¹⁾

2. Sonoclot[®]モデル SCP1・SCP2 の原理

Sonoclot は、少量の血液（全血）サンプルで凝固機能、血小板機能そして線溶系を測定できる装置である。原理としては、血液の粘性の変化を測定するマイクロ粘度計という役割を持つ。本装置の模式図が、図 1 の通り²⁾である。電子回路部品とトランスデューサーが繋がっており、この装置の本丸となる。トランスデューサーに透明な管状プローブを装着する。続いて 30 秒ほどホルダーで温めた凝固活性剤入りキュベットに 330~360 μ L の全血のサンプルを注入する。トランスデューサーに装着された管状プローブが 200 Hz の周波数で垂直に 1 μ m 動き³⁾、管状プローブの抵抗が血液の凝固線溶反応に伴って変化する。その変化がパソコンの画面上に波形（Sonoclot Signature）としてリアルタイムに表示される仕組みとなっている。

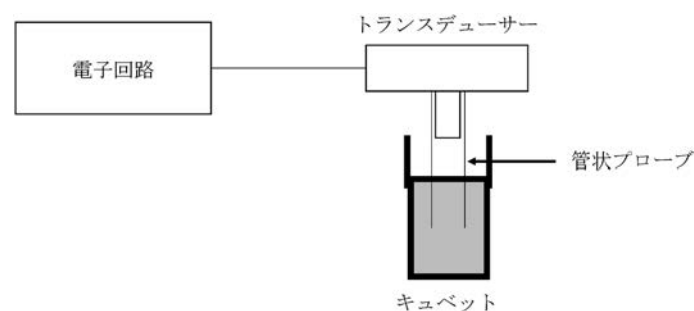


図 1：Sonoclot（ソノクロット）の模式図

キュベット内に注入した全血サンプルに対し、管状プローブが垂直に振動する。その結果、血液の粘性が変化することを捉えてデジタル信号として送られる仕組みである。

3. Sonoclot®の表示する指標

わずか 330~360 μL の全血のサンプルをキュベットに注入するのみで、様々な血液凝固線溶反応が表示される。基本波形⁴⁾を 図 2 に示す。第一相は、平坦な相であり coagulation reaction phase と呼ばれている。血液は液相ではあるものの、フィブリノゲンからフィブリンが形成し始めるまでの時間が表示され、活性化凝固時間 (activated clotting time : ACT) が判定される。第一世代では主にセライトが凝固活性剤として使用され、SonACT と表示されていた。しかし、第二世代以降は、凝固活性剤の種類に応じた表記が用いられるようになった。

続いて、第二相は平坦相から急に傾きが強くなる clot formation phase と呼ばれている。フィブリンモノマーからフィブリンポリマー (フィブリンゲル) が出来る形成度合いを数値として表示したものである。つまり、短時間あたりのクロットシグナルの上昇度 (最初の斜面の勾配) のことで R1 あるいは Clot rate (CR) と呼ばれている。

第三相になると、さらなるフィブリン形成、フィブリン重合やフィブリンと血小板の相互作用を反映する 2 つ目の斜面 (R2) と、山の頂上から下降する斜面 (R3) が出現し、これらは clot retraction phase と呼ばれている。この相では、フィブリンネットと活性化した血小板が強く結合することで強固な凝固に至る。活性化血小板膜の糖蛋白質 (GpIIb/IIIa) の作用によって血小板が収縮した結果、フィブリンが引っ張られて血餅が収縮する現象を血餅収縮という。Clot retraction phase は、この血餅収縮能の変化を示し、Sonoclot モデル SCP では、platelet function (PF) として数値が表示されるようになった。添付文書では、1 を超える場合、正常な血小板機能とされる。

第四相は、線溶亢進があれば表示される。線溶亢進されると、シグナルが第一相の基線を下回る形で表示される。

以上 4 つの相に分けて解説したが、第三相までは約 15 分で結果が表示されるため、臨床使用が十分可能となる。

4. 凝固活性剤の種類による測定項目

セライト、カオリン、ガラス粒、ガラス粒+ヘパリンナーゼがあり、それぞれでキュベットが異なる。当初のセライトだけでは、低分子ヘパリンの効果や抗血小板薬の作用をモニタリングできないことからガラス粒が追加された。

- SonACT Kit (セライト ACT キット) : SonACT (正常値 : 70-106 秒) と CR (正常値 : 13-72 Clot Signal/分) が測定できる。
- kACT Kit (カオリン ACT キット) : k-ACT (正常値 80-116 秒) と CR (正常値 : 9-56 Clot Signal/分) が測定できる。

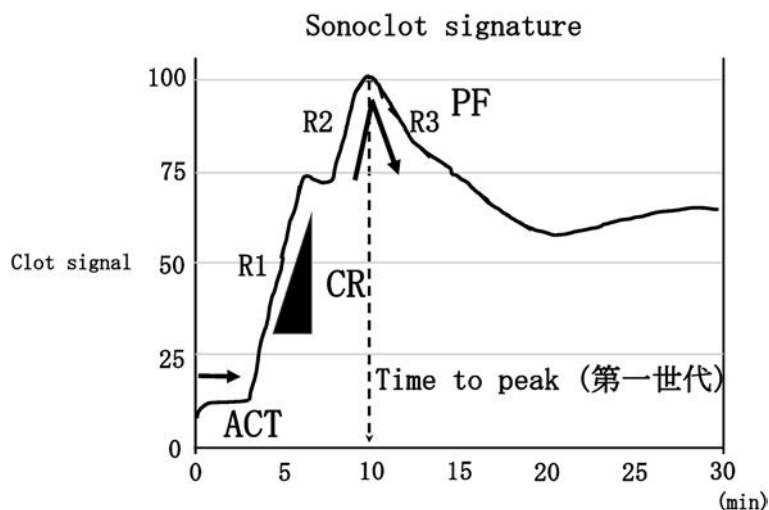


図 2

(文献 4 を参考に作成)

- gbACT+KIT（ガラス粒 ACT+キット）：gb-ACT（正常値 100-155 秒），CR（10-36 Clot Signal/分）だけでなく，血小板機能として PF（正常値 >1）が測定できる。
- H-gbACT+KIT（ヘパリン入りガラス粒 ACT+キット）：ヘパリンの影響を拮抗させた Hgb-ACT，CR と PF が測定できる。

5. Sonoclot[®]と一般採血

第一相は 2~3 分ほど，第二相の R2 のピークに至るまでが 9~10 分，そして第三相の R3 の結果まで約 15 分で測定可能である。

一方，一般採血（ACT を含まない）の結果には 30 分から 1 時間と大きく幅がある。

6. Sonoclot[®]と透析患者の心臓血管外科手術

透析患者は，一般的に血液凝固異常がある⁵⁾といわれている。そこで，心臓血管外科手術を受けた 30 人の内，透析を受けている 6 名と非透析患者 24 名に分けて，胸骨切開前，人工心肺開始 30 分後及び 90 分後，プロタミン投与後の 4 点採血及び sonoclot 指標（SonACT，CR，Time to peak）が比較検討⁶⁾された。Time to peak は，第一世代で測定する血小板機能指標である。図 2 の R2 のピークに達するまでの時間である。

結果，プロタミン投与後の AT-III は透析者で有意に低値を示したが，血小板数，フィブリノゲン値，Sonoclot 指標（SonACT，CR 及び Time to peak）とも透析の有無に関係なく同等の値を示した。

7. Sonoclot[®]と術後出血

2015 年に発表された研究⁷⁾によれば，2007 年 7 月から 2008 年 12 月までの心臓手術を受けた 300 人に対し，術後出血が 4 時間で 800 mL を超えたグループ（Bleeder；n=50）とそうでないグループ（Nonbleeder；n=250）に分けられた。両群に対しそれぞれ麻酔前，人工心肺離脱時のヘパリン拮抗後の sonoclot 指標（gb-ACT，CR，PF）を調べたところ，麻酔前の gb-ACT，CR，PF とも両群に有意差を認めなかった。しかしながら，ヘパリン拮抗後では bleeder が有意に gb-ACT が延長し，CR と PF 値が有意に低下した。さらに，ヘパリン拮抗後の術後出血予測に対する sonoclot 指標の ROC 曲線を描くと，gb-ACT（AUC=0.76），CR（AUC=0.72），PF（AUC=0.79）と非常に高い値を示した。本研究から，Sonoclot 指標は術後出血のリスクを予測できる可能性が示唆された。

8. Sonoclot[®]と DIC の死亡率予測

DIC は予後不良の病態である。2010 年 7 月から 2013 年 7 月までに ICU に入室した DIC 患者 237 人に対し，血液凝固機能検査として一般検査及び sonoclot にて観察研究⁸⁾が実施された。生存者（n=146）と非生存者（n=91）で比較したところ，前者は後者より ACT が有意に低かった。血小板数やフィブリノゲン値は有意差を認めなかったものの，PF は生存者で有意に高い結果を示した。また，DIC の予後予測のための ROC 曲線を描いたところ，APACHE II と ISTH（International Society on Thrombosis and Hemostasis）score のみ（AUC=0.846）と比較し，ACT 及び PF を加えることで AUC=0.876 と高い数値を示した。つまり，sonoclot 指標が DIC 予後予測に大いに有効であることが示唆された。

9. Sonoclot[®]のメンテナンス

Sonoclot のキュベット（ガラス粒 ACT+キット）は 100 個入りであり，一個辺り約 600 円程度の費用で測定可能となる。また，メンテナンス費用は，年間 10 万円程度と比較的安価な管理が可能となる。

参考文献

- 1) http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/100001_11B1X00001000038_A_01_03
- 2) Sonoclot Analyzer User Guide for Cardiopulmonary Bypass Surgery Draft Rev 0.1 2012:1-21.
- 3) Brandy KR, Meyer RM, Luo X, et al. Evaluation of the coagulation profile among oral and vaginal combined hormonal contraceptive users using sonoclot coagulation analyzer. Clin Appl Thromb Hemost. 2012; 18: 576-81.

- 4) Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg*.2008; 106: 1366-75.
- 5) Gordge MP, Faint RW, Rylance PB, et al. Platelet function and the bleeding time in progressive renal failure. *Thromb Haemost*.1988; 60: 83-7.
- 6) Shibata T, Sasaki Y, Hattori K, et al. Sonoclot analysis in cardiac surgery in dialysis-dependent patients. *Ann Thorac Surg*.2004; 77: 220-5.
- 7) Bischof DB, Ganter MT, Shore-Lesserson L, et al. Viscoelastic blood coagulation measurement with sonoclot predicts postoperative bleeding in cardiac surgery after heparin reversal. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015; 29: 715-22.
- 8) Wan P, Yu M, Qian M, et al. Sonoclot coagulation analysis: a useful tool to predict mortality in overt disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*.2016; 27: 77-83.

2-e. 周術期の止血治療に用いる血液製剤とその適応 —血液粘弾性検査の視点から—

<Summary statement>

- フィブリン網と血小板凝集による強い血餅が止血の要であり，適切なフィブリノゲンの補充療法が周術期の止血に有効である。
- 血液粘弾性検査によって低フィブリノゲン血症と血小板減少症の鑑別診断が可能となり，新鮮凍結血漿と血小板濃厚液を適切に選択することができる。この鑑別診断に基づき，心臓血管手術に特有な低フィブリノゲン血症には新鮮凍結血漿や濃縮フィブリノゲン（クリオプレチピレートなど）が適応となり，血小板減少症には血小板濃厚液が適応となる。
- 血液粘弾性検査による凝固能の評価は，周術期の赤血球液，新鮮凍結血漿，血小板濃厚液などの血液製剤を節減し，異常出血のリスクを減少する。

<解 説>

1. フィブリノゲンは血液凝固系の最終基質であり，活性化されてフィブリンとなる。このフィブリン網と血小板凝集による強固な血餅が止血の治療に有効である。最近では，周術期の大量出血に対するフィブリノゲンの補充療法が注目されている¹²⁾。その補充療法におけるフィブリノゲンのトリガー値は，2007年頃まで英国，米国赤十字社，欧州の指針では100 mg/dlと日本と同じく，米国麻酔科学会の指針では80～100 mg/dlであった³⁾。しかし，2010年のドイツの指針では150 mg/dl，オーストリアの勧告や欧州の新しい指針では150～200 mg/dlと上昇している³⁾。実際に心臓手術の人工心肺後にフィブリノゲンが150～200 mg/dl未満になると，赤血球液1400 mL以上の大量輸血のリスクが増加することが報告されている⁴⁾。本邦では，平成29年3月に改訂された厚生労働省の血液製剤の使用指針において，新鮮凍結血漿の輸血に関してフィブリノゲンのトリガー値は150 mg/dL未満が参考値として示されている⁵⁾。

2. フィブリノゲンの止血効果が注目され，そのトリガー値が上昇した背景には，フィブリン重合を全血で評価する血液粘弾性検査の開発と普及がある。凝固系因子の最終基質であるフィブリノゲンは活性化されてフィブリンとなり，フィブリンは重合したのち第XIII因子とともに安定化フィブリンとなる。血液粘弾性検査によって測定された全血のフィブリン重合の硬度は，血餅の強さや術野の止血能をフィブリノゲンよりもよく反映する。1948年にHellmut Hartert博士（ドイツ，1918-1993）らが開発した旧式のトロンボエラストグラフィは，主に血小板とフィブリンの相互作用による血餅硬度を反映し全血の凝固能の指標となるが，フィブリンの重合そのものは測定できない⁶⁾。その点，最近の血液粘弾性検査機器ではフィブリン重合を組織因子などで活性化しながら血小板凝集を抑制しているので，フィブリン重合のみを定量的に評価できる。例えば，図1に示すように，ローテーショントロンボエラストメトリー（ROTEM[®]）は全血の包括的な凝集能（EXTEM）とフィブリン重合（FIBTEM）の測定値から，心臓血管手術に特有な低フィブリノゲン血症と血小板減少症とを鑑別診断することができる（図1）⁷⁾。つまり，心臓血管手術の希釈性凝固障害などによる低フィブリノゲン血症において新鮮凍結血漿や濃縮フィブリノゲン（クリオプレチピレートなど）の適応を正しく判断することができ，適正な血液製剤の使用につなげることが可能である。また，包括的な凝集能からフィブリン重合を引いた値は血小板凝集のコンポーネントを反映するので，血小板減少症に対する血小板濃厚液の適応を適切に判断することができる。測定時間に関しては，中央検査室でのフィブリノゲン

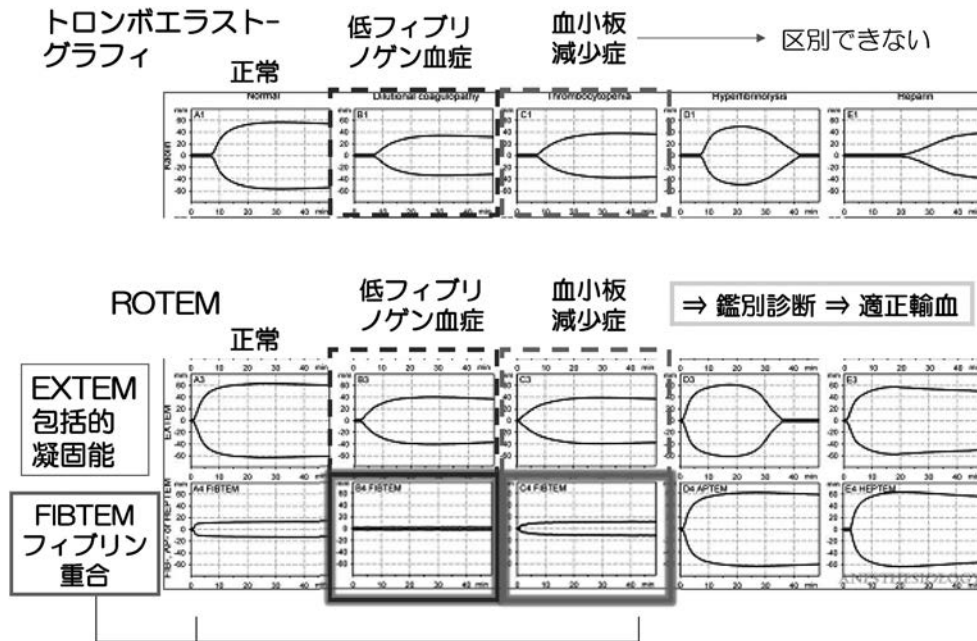


図 1：血液粘弾性検査による低フィブリノゲン血症と血小板減少症の鑑別診断

従来のトロンボエラストグラフィーは血小板とフィブリンの相互作用による全血の血餅硬度を反映しているが、低フィブリノゲン血症と血小板減少症とを区別することができない。その点、最近の新しい血液粘弾性検査である ROTEM では、低フィブリノゲン血症と血小板減少症とを鑑別診断し、適正な輸血を行うことができる。すなわち、低フィブリノゲン血症では包括的な凝固能 (EXTEM) が低下するとともにフィブリン重合 (FIBTEM) が低下するが、血小板減少症ではフィブリン重合は正常である。図は参考文献⁷⁾ から改変して引用。

測定は 30 分～45 分程度を要するが、血液粘弾性検査は採血から 15 分程度で迅速に評価できる。また、血液粘弾性検査で測定した血小板コンポーネントは、抗凝固剤の EDTA による偽性血小板減少症を発見することができ、余分な血小板濃厚液の輸血を防ぐことができる⁸⁾。

3. 人工心肺を使う心臓血管手術では希釈性および消費性凝固障害による低フィブリノゲン血症や血小板減少症が発生するリスクが高く、迅速な診断と輸血管理に血液粘弾性検査が有用である⁹⁻¹²⁾。人工心肺中にはトロンビン、プラスミンが活性化され、トロンビンの活性は手術終了とともに低下するが、プラスミンの活性はやや持続し、線溶亢進による血餅の溶解が術後出血の原因となる。よって、人工心肺後の止血はフィブリン架橋と血小板凝集による強固な血餅が止血の要である。以前は、心臓血管外科手術における止血困難や異常出血の原因は血小板の数と機能の低下であるといわれていた¹³⁾。しかし、最近ではフィブリノゲンとフィブリン重合の低下であるとされ、フィブリン網を充実し血餅を強固にするためにはフィブリノゲンの補充療法が有効であり¹²⁾、ますます血液粘弾性検査の必要性が高まっている。

血液粘弾性検査を心臓血管手術の血液凝固管理に用いると、フィブリノゲン補充療法のための新鮮凍結血漿とフィブリノゲン製剤の費用は増えたが、赤血球液、血小板濃厚液、第 IV 因子複合体、第 XIII 因子、第 VII 因子製剤の費用は減少し、血液製剤の総費用は約 6 割減少したことが報告されている¹⁴⁾。このように、血液粘弾性検査を用いた凝固能の評価にもとづく輸血療法は、従来の中央検査にもとづいた経験的な輸血治療よりも周術期の赤血球液、新鮮凍結血漿、血小板濃厚液などの血液製剤の節減に寄与することが報告されている^{15,16)}。欧州と米国の主なガイドラインにおける血液粘弾性検査のエビデンスを表 1 に示す。欧州の心臓胸部外科学会と心臓胸部麻酔学会の合同ガイドラインによれば、出血時の止血治療において輸血を減らすために血液粘弾性検査にもとづく指針を考慮すべきである (Class IIa, Level B)¹⁷⁾。欧州麻酔学会のガイドラインでは、周術期の出血時の止血管理において血液粘弾性検査を推奨している (Grade 1C)¹⁸⁾。米国麻酔学会のガイドラインによれば、血液粘弾性検査を用いた心臓手術の輸血管理は輸血量と輸血率を低下する (Category A2-B)¹⁹⁾。英国のガイドラインでは、心臓手術のみにおいて血液粘弾性検査を推奨している²⁰⁾。

心臓血管手術の人工心肺離脱後に低フィブリノゲン血症が見られたときには、急速にフィブリノゲン値や

表1：欧米の心臓血管手術における血液凝固管理のガイドライン

1. 欧州の心臓胸部外科学会と心臓胸部麻酔学会の合同ガイドライン ¹⁷⁾
<p><Statement> 周術期に出血を伴う患者において、輸血を節減するために“血液粘弾性検査”にもとづく止血治療のアルゴリズムを考慮すべきである。</p> <p><Evidence level> Class IIa (Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy) Level B (Based on single randomized clinical trial or large non-randomized studies)</p>
2. 欧州麻酔学会のガイドライン ¹⁸⁾
<p><Statement> 周術期の出血において、症例に応じた止血治療を行うために“血液粘弾性検査”にもとづいて決定されたトリガー値と目標値を取り入れている止血治療のアルゴリズムを推奨する。</p> <p><Evidence level> Grade 1C (Strong recommendation. Low-quality evidence)</p>
3. 米国麻酔学会のガイドライン ¹⁹⁾
<p><Statement> 心臓手術において、“血液粘弾性検査”にもとづく輸血のプロトコールやアルゴリズムは標準的な血液凝固検査に比べて輸血量と輸血率を低下することが無作為比較試験によって示されている。</p> <p><Evidence level> Scientific Evidence: Category A-2 (Category A, Level 2: The literature contains multiple RCTs, but the number of RCTs is not sufficient to conduct a viable meta-analysis for the purpose of these updated Guidelines. Findings from these RCTs are reported as evidence) Opinion-Based Evidence: Category B (Membership Opinion. Survey responses from active ASA members)</p>
4. 英国のガイドライン：NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ²⁰⁾
<p><Statement> 現在、NICE ガイドラインは心臓手術のみにおいて“血液粘弾性検査”を推奨しているが、外傷と産科の領域で“血液粘弾性検査”を指針とした臨床試験が行われている。</p> <p><Evidence level> 記載なし</p>

フィブリン重合能を回復し、凝固破綻による異常出血を防ぐことが重要である。この場合には、新鮮凍結血漿だけでフィブリン重合を正常化することは難しく、クリオプレシピテートなどの濃縮フィブリノゲンが有効で異常出血のリスクも低下させることがフィブリノゲン値や血液粘弾性検査の測定を行った臨床研究からも示唆されている^{2,21-26)}。フィブリノゲン製剤の予防的投与は推奨されていないが (Class III, level B), 出血している症例ではフィブリノゲン値が 150 mg/dL 以下の時に術後出血と輸血を減らすために考慮しても良いであろう (Class IIb, level B)¹⁷⁾。さらに、フィブリノゲン製剤の術中投与は赤血球液の輸血量と輸血率を減らすことが報告されている (Category A2-B evidence)¹⁹⁾。また、複雑な心臓血管手術において、周術期の出血量を減らすために血液粘弾性検査の評価にもとづいたフィブリノゲン製剤の投与が推奨されている (Grade 1B)¹⁸⁾。英国では、出血リスクがある症例においてフィブリノゲン 100 mg/dL 未満でクリオプレシピテートの予防的投与が推奨され、出血時の止血療法としてフィブリノゲン 150 mg/dL 未満でクリオプレシピテートが推奨されている²⁰⁾。

参考文献

- 1) 高松純樹. 大量出血時における濃縮フィブリノゲン製剤, クリオプレシピテートの有効性. 日本血栓止血学会誌 2010; 21: 409-11.

- 2) Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus* 2012; 10: 23-7.
- 3) Bolliger D, Gorlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010; 113: 1205-19.
- 4) Karkouti K, Callum J, Crowther MA, McCluskey SA, et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg* 2013; 117: 14-22.
- 5) 「血液製剤の使用指針」(平成 29 年 3 月改定版) 厚生労働省医薬・生活局
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000161115.pdf>
 (最終アクセス ; 2018 年 12 月 28 日).
- 6) Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008; 106: 1366-75.
- 7) Larsen OH, Fenger-Eriksen C, Christiansen K, et al. Diagnostic performance and therapeutic consequence of thromboelastometry activated by kaolin versus a panel of specific reagents. *Anesthesiology* 2011; 115: 294-302.
- 8) Wilkes NJ, Smith NA, Mallett SV. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia in a patient presenting for coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 2000; 84: 640-2.
- 9) Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2016; 134: 1152-62.
- 10) Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res* 2016; 203: 424-33.
- 11) Kawashima S, Suzuki Y, Sato T, et al. Four-Group Classification Based on Fibrinogen Level and Fibrin Polymerization Associated With Postoperative Bleeding in Cardiac Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 648-55.
- 12) Ichikawa J, Marubuchi T, Nishiyama K, et al. Introduction of thromboelastometry-guided administration of fresh-frozen plasma is associated with decreased allogeneic blood transfusions and post-operative blood loss in cardiopulmonary-bypass surgery. *Blood Transfus* 2018; 16: 244-52.
- 13) Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56: 824-34.
- 14) Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1052-7.
- 15) Bolliger D, Tanaka KA. Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev* 2013; 27: 213-20.
- 16) Wikkelso A, Wetterslev J, Moller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD007871.
- 17) Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgeons, the European Association of Cardiothoracic Anesthesiologists, Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 88-120.
- 18) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332-95.
- 19) American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood M. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015; 122: 241-75.
- 20) Thakrar SV, Clevenger B, Mallett S. Patient blood management and perioperative anaemia. *BJA Education* 2017; 17(1): 28-34.
- 21) Rahe-Meyer N, Sorensen B. For: Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1-5.
- 22) Wikkelso A, Lunde J, Johansen M, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD008864.
- 23) Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion* 2014; 54: 1389-405; quiz 8.
- 24) 富田有毅彦, 下出典子, 井手岳, 他. 胸部大動脈人工血管置換術症例における体外循環離脱後の凝固障害に対するクリオプレシピテートの有用性の検討. *麻酔* 2011; 60(7): 830-4.
- 25) 木倉睦人, 當別當庸子, 上原博和, 他. 胸部大血管手術におけるフィブリノゲン補充療法の有効性と適用 - 後方視的コホート研究 -. *麻酔* 2017; 66(4): 376-82.
- 26) 鈴木祐二, 川島信吾, 佐藤恒久, 他. フィブリノゲン値とフィブリン重合の複合シミュレーションと自験症例によるフィブリノゲン補充療法の評価. *麻酔* 2016; 65(6): 566-72.

3. 各 論

3-a. 欧米の心臓外科輸血ガイドラインにおける血液粘弾性検査の位置づけ

<Summary statement>

- 血液粘弾性検査は心臓血管外科周術期における血液製剤使用量を減少させ、医療費削減に貢献すると考えられている。
- 多くの周術期輸血ガイドラインは血液粘弾性検査の測定値を判断基準に組み込んだ輸血アルゴリズムを施設単位で作成することを推奨している。

<解 説>

診療ガイドラインとは、疾病や病態に対する適切な対処法を臨床研究の結果（エビデンス）を踏まえて提言するもので、当該領域の専門家によって策定される。

輸血ガイドラインは輸血に伴う合併症の回避や医療費の削減を目的として1980年代に米国で策定され始めた。当初は米国国立衛生研究所（NIH）や血液銀行協会の委員（病理学者、血液内科医）が中心となって策定されたが¹⁻⁴⁾、後に外科学会や麻酔科学会の委員が中心となって策定されるようになる。

1996年に米国麻酔科学会（ASA）が周術期輸血・血液分画製剤療法に関するガイドライン⁵⁾を発表した。このガイドラインでは、検査部で行われる標準血液検査（血算・凝固）に基づいて輸血の適応を推奨していた。このことは2006年の改訂版⁶⁾でも同様である。

2007年、米国胸部外科学会（STS）と米国心臓麻酔科学会（SCA）が合同で心臓血管外科周術期血液保全（blood conservation）ガイドライン⁷⁾を発表した。このガイドライン中、検査部で行う血液検査ではなく、ベッドサイドで施行できるpoint-of-care（POC）テストの結果に基づいた輸血アルゴリズムを各施設で策定することが推奨された。ただし、このガイドラインでは血液粘弾性検査はPOCに含まれない。このガイドラインは2011年に改訂されたが⁸⁾、この中でも血液粘弾性検査については言及していない。

欧州麻酔科学会（ESA）が2013年に発表した周術期出血管理ガイドライン⁹⁾では、血液粘弾性検査に基づいて標準化した輸血・止血治療を行うことが比較的積極的に推奨されている。血液粘弾性検査は標準血液検査よりも結果が得られるまでの時間（turnaround time）が短く、より迅速に治療を開始することができることが理由として挙げられている。2017年に発表された改訂版¹⁰⁾では、血液粘弾性検査は周術期血液凝固能の治療において標準凝固検査に優先して行われるべきものとして位置づけられている。

ASAは「周術期輸血・血液分画製剤療法に関するガイドライン」を2015年に改訂し、「周術期患者血液管理ガイドライン」¹¹⁾という名で発表した。このガイドラインでは、血液粘弾性検査を組み込んだ輸血アルゴリズムを作成し、それに従って輸血治療を行うことをASAとして初めて推奨している。

欧州心臓胸部外科学会（EACTS）と欧州心臓胸部麻酔科学会（EACTA）は2017年、合同で心臓血管外科周術期に特化した患者血液管理ガイドライン¹²⁾を発表した。このガイドラインでは、血液粘弾性検査が術中・術後の血液凝固異常の診断と治療方針決定に有用であると評価している。

フランスの麻酔科医を中心とした周術期止血管理部会が2018年に発表したガイドライン¹³⁾は、「心臓周術期の止血管理における血液粘弾性検査の有用性は明らかであり、施設ごとに作成する輸血アルゴリズムに組み込まなければならない」と結んでいる。

参考文献

- 1) Office of medical application of research, National Institutes of Health. Fresh frozen plasma: Indications and risks. JAMA 1985; 253(4): 551-3.
- 2) Office of medical application of research, National Institutes of Health. Platelet transfusion therapy. JAMA 1987; 257(13): 1777-80.
- 3) Office of medical applications of research, National Institutes of Health. Perioperative red blood cell transfusion. JAMA 1988; 260(18): 2700-3.

- 4) Goodnough LT, Johnston MF, Ramsey G, et al. Guidelines for transfusion support in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Transfusion Practice Committee of the American Association of Blood Banks. Ann Thorac Surg 1990; 50(4): 675-83.
- 5) Practice guidelines for blood component therapy: A report from the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84(3): 732-47.
- 6) Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Anesthesiology 2006; 105(1): 198-208.
- 7) Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 2007; 83(5 Suppl): S27-86.
- 8) Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion; International Consortium for Evidence Based Perfusion. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg 2011; 91(3): 944-82.
- 9) Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013; 30(6): 270-382.
- 10) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol 2017; 34(6): 332-95.
- 11) Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Anesthesiology 2015; 122(2): 241-75.
- 12) Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2018; 53(1): 79-111.
- 13) Rouillet S, de Maistre E, Ickx B, et al. Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations? Anaesth Crit Care Pain Med 2018. [Epub ahead of print].

3-b. 成人心臓手術での血液粘弾性検査

<Summary statement>

- 成人心臓周術期において、血液粘弾性検査を指標とした輸血アルゴリズムが提唱されている。
- 輸血アルゴリズムでは、血液粘弾性検査の測定値のうち振幅、反応潜時、線溶の程度を輸血治療適応の主な判断基準として用いる。
- アルゴリズムに則った輸血を行うことにより、血液製剤の使用を削減できることが示されている。

<解説>

血液粘弾性検査では、活性化剤を血液検体に加えて血液凝固反応を惹起し、時間経過に伴う血液粘稠度の変化を評価する。通常、測定開始からある一定時間が経過した後に血液粘稠度が急激に増加し、ある時点でピークを迎えた後にやや減少する。この変化について血液粘稠度を縦軸に、時間を横軸にして図示すると、検査結果は釣鐘型の図を形成する（図1）。

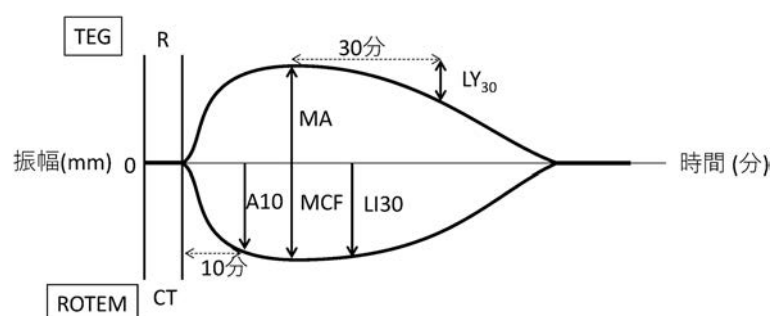


図1：血液粘弾性検査の評価項目

血液粘弾性検査を用いた輸血アルゴリズムの成人心臓血管外科周術期における有効性について検討した臨床研究を表1に列挙する¹⁻¹³。論文中アルゴリズムが明示されていないものは省いてある。約半数のアルゴリズムでは、血液粘弾性検査以外の検査値も指標として用いられている。これらの研究では、アルゴリズムに則った輸血を行うことにより、血液製剤の使用を削減できることが示されている。

輸血アルゴリズムでは、血液粘弾性検査の測定値のうち、①血餅の強度（振幅）、②検査開始からフィブリン重合が始まるまでの時間（反応潜時）、③線溶の程度が主な指標として用いられる（図2）。

急性出血の際、フィブリノゲンの濃度が最も早く危機的値まで低下する。フィブリノゲン濃度の低下は血液粘弾性検査では振幅低下となって表れる。振幅は血小板とフィブリノゲン両方の機能を反映するため、振幅低下の原因が血小板とフィブリノゲンのどちらの異常によるものか鑑別する必要がある。そこで、検体に血小板阻害薬（サイトカラシンD）を加えてフィブリンの機能のみを評価する（血小板阻害試験）。血小板阻害試験の振幅が低下していればフィブリノゲン補充が、正常であれば血小板輸血が適応となる。振幅がフィ

表1：血液粘弾性検査を用いた心臓周術期輸血治療に関する臨床試験

年	著者	種類	N	機器	併用検査	凝固因子補充	フィブリノゲン補充
1999	Shore-Lesserson ¹⁾ (米)	RCT	105	TEG	Plt, Fib	FFP	Cryo
2001	Nuttall ²⁾ (米)	RCT	92	TEG	Plt, Fib, PT/APTT	FFP	Cryo
2001	Royston ³⁾ (英)	RCT	60	TEG	なし	FFP	FFP
2006	Anderson ⁴⁾ (スイス)	RC	990	ROTEM	なし	FFP	Cryo/FFP
2009	Ak ⁵⁾ (トルコ)	RCT	2,241	TEG	なし	FFP	FFP
2010	Girdauskas ⁶⁾ (独)	RCT	56	ROTEM	なし	FFP	FC
2011	Görlinger ⁷⁾ (独)	RC	3,865	ROTEM	Multiplate®	PCC	FC
2012	Weber ⁸⁾ (独)	RCT	100	ROTEM	ACT, Multiplate®	FFP/PCC	FC
2013	Fassl ⁹⁾ (スイス)	RC	194	ROTEM	なし	FFP/PCC	FC

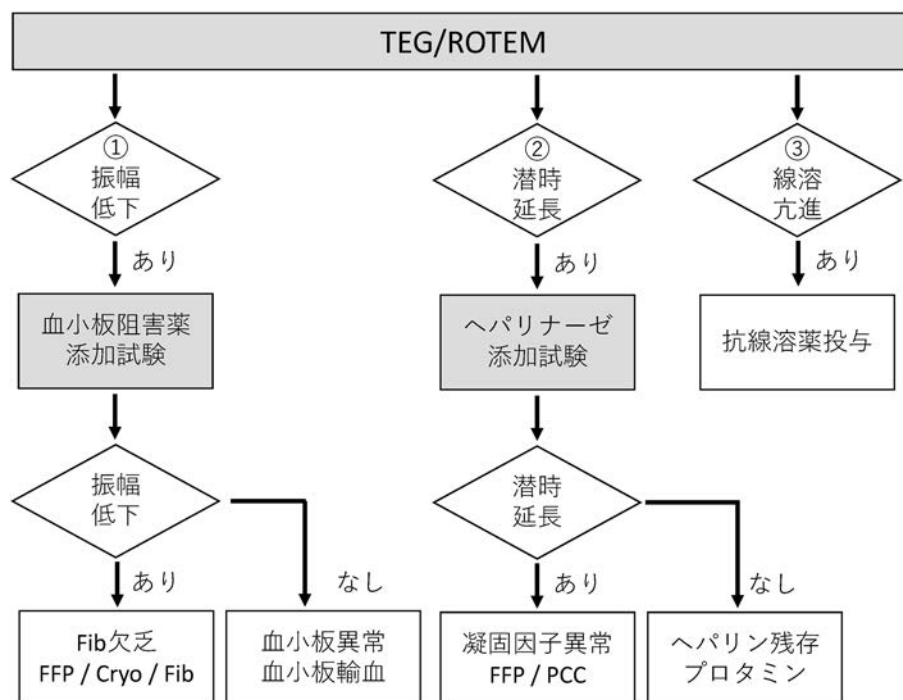


図2：血液粘弾性検査に基づいた止血治療アルゴリズムの例

ブリン重合反応の開始から最大値を取るまでに通常 20 分以上かかる。判定までの時間を短縮するために、フィブリン重合開始から 10 分後の振幅 (A10) を指標として用いることもある。フィブリノゲンの補充を行う場合、海外ではフィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートなど、高濃度のフィブリノゲン製剤を用いることが多い。

反応潜時は血液凝固反応に関与する内因系・外因系凝固因子の機能を反映する。反応潜時が延長している場合、凝固因子濃度の低下、またはヘパリンやワルファリンといった抗凝固薬の影響が考えられる。ヘパリンの影響が考えられる場合、検体にヘパリン分解酵素を加えた検査 (ヘパリナーゼ添加試験) を行い、ヘパリナーゼを加えていないものと比較する。ヘパリナーゼ添加試験で反応潜時の有意な短縮が見られれば血液中のヘパリン残存が考えられる。この場合はプロタミン投与が適応となる。血液凝固因子の機能自体に問題がある場合は新鮮凍結血漿 (FFP) またはプロトロンビン複合体濃縮製剤 (PCC) を投与する。ただし、周術期出血に伴う血液凝固異常に対する PCC の使用は日本では保険適応外である。

線溶の程度はプラスミンなど線溶系の活動を反映する。TEG では振幅が最大値を取った時点から 30 分後の振幅の減少率を指標とする (LY₃₀)。ROTEM では振幅が 2 mm を超えてから 30 分後の振幅を最大振幅と比較する (LI30)。振幅が急激に減少している場合は線溶亢進状態と診断され、抗線溶薬が適応となる。

参考文献

- 1) Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, De Perio M, et al. Thromboelastography-guided algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88(2): 312-9.
- 2) Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001; 94(5): 773-81.
- 3) Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; 86(4): 575-8.
- 4) Anderson L, Quasin I, Soutar R, et al. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006; 16(1): 31-9.
- 5) Ak K, Isbir CS, Tetik S, et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg* 2009; 24(4): 404-10.
- 6) Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(5): 1117-24.
- 7) Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011; 115(6): 1179-91.
- 8) Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117(3): 531-47.
- 9) Fassl J, Matt P, Eckstein F, et al. Transfusion of allogeneic blood products in proximal aortic surgery with hypothermic circulatory arrest: effect of thromboelastometry-guided transfusion management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(6): 1181-8.
- 10) Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2015; 122(3): 560-70.
- 11) Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, et al. Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: A stepped-wedge clustered randomized controlled trial. *Circulation* 2016; 134(16): 1152-62.
- 12) Fleming K, Redfern RE, March RL, et al. TEG-directed transfusion in complex cardiac surgery: Impact on blood product usage. *J Extra Corpor Technol* 2017; 49(4): 283-90.
- 13) Ichikawa J, Marubuchi T, Nishiyama K, et al. Introduction of thromboelastometry-guided administration of fresh-frozen plasma is associated with decreased allogeneic blood transfusions and post-operative blood loss in cardiopulmonary-bypass surgery. *Blood Transfus* 2018; 16(3): 244-52.

3-c. 小児心臓血管手術での血液粘弾性検査

<Summary statement>

- 体外循環装置を用いた小児心臓血管手術時には、希釈性凝固障害が、より顕著に現れる。
- 血液粘弾性検査値による止血凝固管理を行った介入研究は、稀少である。
- 血液粘弾性検査値による早期介入が、患者予後を改善する可能性がある。

新生児期には、生理的に一部の凝固因子が低下している事は広く知られている。具体的には、凝固第II, VII, IX, X, XI, XII因子が低濃度である一方で、フィブリノゲン、凝固第V, VIII, XIII, フォンウィルブランド因子は、正常かやや高値を示す。また、抗凝固因子では、アンチトロンビンIII, プロテインCが低下している。¹²⁾ 実際に、日常臨床で頻用される血漿を検体としたAPTTやPTの検査値では、特に3ヶ月未満の小児において、凝固時間の延長が見られる。しかし、全血での血液粘弾性検査を用いた検査値においては、逆に血液凝固能が、やや亢進する研究を示す論文が幾つか存在する。³⁴⁾ したがってPT, APTT等の血漿を検体として用いた検査値が低下しても、臨床症状を伴わない場合は、輸血開始の指標にはならないことにも留意すべきである。

先天性心疾患手術周術期には、約8割の患者に輸血が施行される。⁵⁾ 先天性心疾患の患児は、輸血に伴う容量負荷に耐容力が無い事が多いため、最適な周術期の輸血管理が求められるが、疾患の多様性により、異なる心機能、患児の貧血と凝固能、人工心肺時間、人工医療材料の使用等の複雑な連関のため最適な輸血量を決定するのは困難であることも事実である。また、ある後ろ向き研究によると、術後の出血イベントは、血栓塞栓イベントと同様の約10%度の頻度で起こり、特に1歳未満に関しては、何れも25%以上発症するとの報告がされている。⁶⁾

その中で、赤血球製剤は、右一左シャントが残存する姑息手術や、心機能が低下している症例に、より多く投与されてきた。一方で、新鮮凍結血漿や血小板製剤の輸血に関しては、実臨床において迅速かつ簡便に生体内の止血凝固機能を反映する可能性のある測定機器による報告が殆ど無く、従来は末梢血の血小板数や、活性化凝固時間 (ACT) のみで止血凝固能を推定し、周術期止血凝固管理を行ってきた。しかし、小児心臓手術においては大人と異なり、殆どの症例において人工心肺体外循環回路の充填液量は、小児の循環血液量を上回ることから、希釈型凝固障害が人工心肺開始時より発症することが想定される。また、例えば複雑性先天性心奇形根治術時のような人工心肺時間が長時間の場合は、消費性凝固障害も経時的に発症するので、血液粘弾性検査によるモニタリング下に止血凝固管理を行う事が、より望ましいと考える。

まず、下図に従来施行されてきた小児心臓血管手術周術期の止血凝固管理のアルゴリズムの1例を示す。(図1) 末梢血の血小板数や、活性化凝固時間 (ACT) で止血凝固能を推定して、血小板や新鮮凍結血漿の輸血を行っている。しかし、人工心肺による血小板機能障害がある場合は、血小板数のみでは止血能は推定できない。^{7,8)} また、ヘパリン療法におけるモニタリングのための活性化凝固時間 (ACT) は、必ずしもヘパリン濃度と相関関係が見られず、さらに測定誤差や個人差が大きく、血液希釈・低体温体外循環による凝固因子の不活性化・低血小板数 (5万以下)・ワルファリン服用・抗リン脂質抗体症候群・接触因子 (XII因

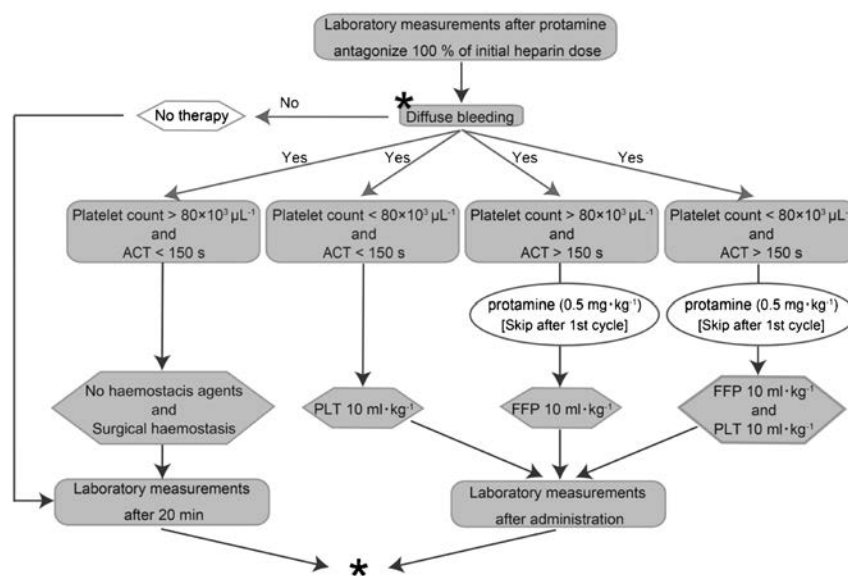


図1：従来の活性化凝固時間 (ACT) と血小板数値による小児心臓血管手術における人工心肺離脱後の止血凝固管理アルゴリズムの1例¹⁴⁾
アルゴリズム最下段の“*”到着時に、上段の“*”に戻り、再評価する。

子など) 低下症等でも, ACT が延長するため, 正確な止血凝固管理が出来ない。^{9,10)}

体外循環を用いた大人心臓血管手術時に, 血液粘弾性検査機器の検査値による止血凝固アルゴリズムを用いて, 患者予後が改善する事を示した前向きランダム化比較研究の報告は散見されるが,^{11,12)} 小児心臓血管手術における前向き比較研究の報告は稀少である。

このような状況において, 主に血液粘弾性検査機器である ROTEM の検査値を用いた手術中の止血凝固管理のアルゴリズムを作成し, コントロール群と比較して, 患者アウトカムが改善するかを検討した研究を具体的に紹介し, 小児心臓手術時における血液粘弾性検査機器の有用性を示す。^{13,14)}

フィブリノゲン濃縮製剤の使用が保険適応のある欧州からの報告では, 図 2 のプロトコールで心肺離脱時に術中止血凝固管理を行うと, 周術期の赤血球製剤と新鮮凍結血漿の総輸血量は減少したが, 血小板製剤とフィブリノゲン濃縮製剤の輸血量は増加した事を示したことを前向き観察研究で報告した。(図 2)

しかし本邦においては, 後天性凝固異常に対するフィブリノゲン濃縮製剤が保険診療上適応外使用のため, 本邦の現況に合わせたアルゴリズムを用いる必要がある。その 1 例を示した前向きランダム下比較研究を紹介すると, まず人工心肺離脱時に, まずヘパリンと力価が等量のプロタミンで拮抗し, 外科的止血が完了後も出血が持続する場合は, HEPTTEM と INTEM の CT を同時測定することで, 残存ヘパリンの有無により, 追加プロタミン投与を検討する。また, アルゴリズムを作成する前段階の研究において, 重回帰分析により術後 12 時間の出血量と有意に関係のある ROTEM の検査データを選出し, 判別分析によりカットオフ値を算出した。(図 3)

カットオフ値の EXTEM A10 > 30 mm および FIBTEM A10 > 5 mm の場合は, 輸血により介入すべき止血凝固障害が, その時点では無いと診断する。また, EXTEM A10 > 30 mm および FIBTEM A10 < 5 mm の場合, 血中フィブリノゲン濃度が低下していると判断し, 新鮮凍結血漿投与量は, 予備研究における人工心肺直後と手術終了時の FIBTEM A10 の差と実際投与した新鮮凍結血漿の投与量から, 以下の計算式により FIBTEM A10 を 1.4 mm 増加させる新鮮凍結血漿 (20 ml/kg) を投与する事とした。

1. Insignificant bleeding—normal TEM ⇒ no transfusions
2. Insignificant bleeding—abnormal TEM ⇒ no transfusions
3. Significant bleeding—normal TEM ⇒ surgical reevaluation
4. Significant bleeding—abnormal TEM ⇒ transfusion of blood products as indicated by:
 - a. hep-TEM MCF < 50 mm ⇒ platelets
 - b. fib-TEM MCF < 9 mm ⇒ fibrinogen concentrate
 - c. hep-TEM CT > 240 seconds ⇒ FFP
 - d. hep-TEM CFT > 110 seconds ⇒ fibrinogen and/or platelets depending on MCF

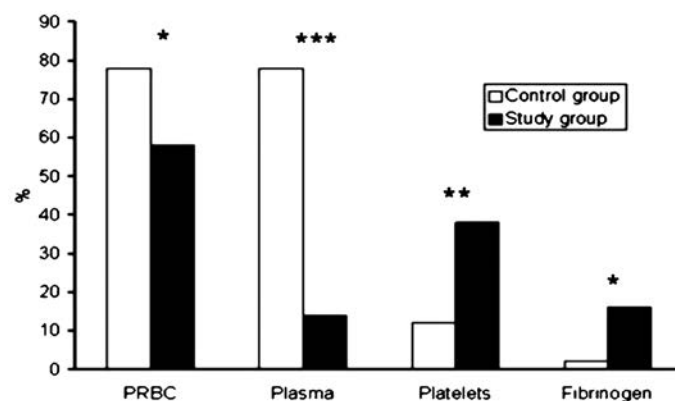


図 2: 小児心臓血管手術において, ROTEM を用いて止血凝固管理が変化したことを示す欧州発の前向き観察研究¹³⁾

$$\bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{(\text{patient } 1)}^{(\text{patient } N)} \frac{\text{The amount of intraoperative fresh frozen plasma (mL kg}^{-1}\text{)}}{\text{FIBTEM-A10 at end of surgery (mm)} - \text{FIBTEM-A10 at end of CPB (mm)}}$$

[\bar{X} : the estimated mean dose of fresh frozen plasma needed to increase FIBTEM-A10 by 1 mm]

また、EXTEM A10<30 mm および FIBTEM A10>5 mm の場合は、血小板機能が障害されていると判断し、濃厚血小板製剤の投与量は、予備研究における人工心肺直後と手術終了時の (EXTEM A10 - FIBTEM A10) 値の差と実際投与した濃厚血小板製剤量から、上記の式を (EXTEM A10 - FIBTEM A10) に当てはめた計算式により 10 ml/kg 投与する事とした。

EXTEM A10<30 mm および FIBTEM A10<5 mm の場合は、血中フィブリノゲン濃度の低下、濃厚血小板機能の障害が共に起こっていると判断して、新鮮凍結血漿 (15 ml/kg) 及び血小板製剤 (10 ml/kg) 投与する事とした。血液製剤を投与しない場合は 20 分後に、投与した場合は投与後に再度 ROTEM により再評価する事とし、アルゴリズムを作成した。

研究結果として、心肺離脱直後より早期の新鮮凍結血漿、濃厚血小板製剤投与による FIBTEM A10 と EXTEM A10 の補正で、周術期全体で投与された新鮮凍結血漿及び濃厚血小板製剤の総輸血量は変化しなかったが、赤血球製剤の総輸血量と、総出血量は減少する事が分かった。(図 4) また、ICU 入室期間も減少したことから、体外循環装置を用いた小児心臓血管手術の止血凝固障害に対して、早期の血液粘弾性検査を用いた止血凝固管理により、患者アウトカムが改善する可能性があると考えられた。

血液粘弾性検査を用いた小児心臓手術患者における患者アウトカムを検証した論文は稀少であるため、強固なエビデンスを確立するには、今後の更なる研究が必要であるが、従来の ACT と血小板数の検査値を用いたアルゴリズムでは、生体内の止血凝固病態を反映する情報が不足するため不適切な輸血をする可能性がある。現況においては、図 3 のアルゴリズムを参考にして、状況に応じて施設毎の血液粘弾性検査を用いたアルゴリズムを作成すべきであると考えられる。

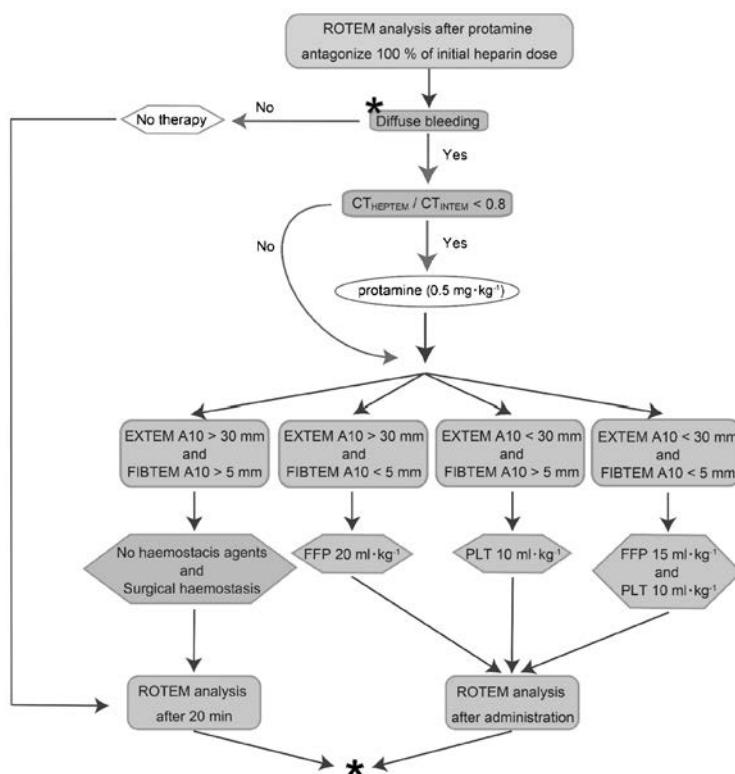
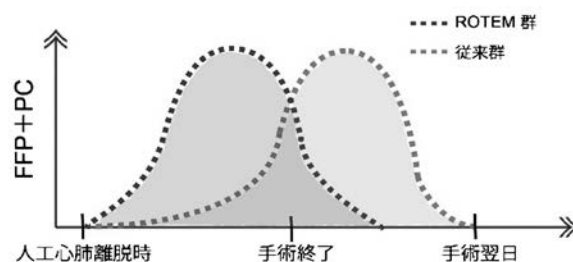


図 3: ROTEM による小児心臓血管手術における人工心肺離脱後の止血凝固管理アルゴリズムの 1 例¹⁴⁾
アルゴリズム最下段の“*”到着時に、上段の“*”に戻り、再評価する。



	ROTEM group (n = 50)	Conventional group (n = 50)	P values
Total amount of chest tube drainage			
12 h after PICU admission (mL kg ⁻¹)	9 [6, 14]	16 [9, 27]	<0.001*
24 h after PICU admission (mL kg ⁻¹)	13 [9, 22]	22 [13, 35]	0.002*

図 4：ROTEM ガイド下止血凝固管理による新鮮凍結血漿と濃厚血小板製剤投与のタイミングの変化と、総出血量の減少¹⁴⁾

参考文献

- 1) Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. *Blood Rev* 2010; **24**: 63–8
- 2) Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; **12**: 95–104
- 3) Oswald E, Stalzer B, Heitz E, et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth* 2010; **105**: 827–35
- 4) Cvirn G, Kutschera J, Wagner T, et al. Collagen/endogenous thrombin-induced platelet aggregation in cord versus adult whole blood. *Neonatology* 2009; **95**: 187–92
- 5) Chambers LA, Cohen DM, Davis JT. Transfusion patterns in pediatric open heart surgery. *Transfusion* 1996; **36**: 150–4
- 6) Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, et al. Patient Blood Management in Pediatric Cardiac Surgery: A Review. *Anesth Analg* 2018; **127**: 1002–16
- 7) Romlin BS, Soderlund F, Wahlander H, et al. Platelet count and function in paediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2014; **113**: 847–54
- 8) Murase M, Nakayama Y, Sessler DI, et al. Changes in platelet Bax levels contribute to impaired platelet response to thrombin after cardiopulmonary bypass: prospective observational clinical and laboratory investigations. *Br J Anaesth* 2017; **119**: 1118–26
- 9) Martindale SJ, Shayevitz JR, D'Errico C. The activated coagulation time: suitability for monitoring heparin effect and neutralization during pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; **10**: 458–63
- 10) D'Errico C, Shayevitz JR, Martindale SJ. Age-related differences in heparin sensitivity and heparin-protamine interactions in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; **10**: 451–7
- 11) Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; **117**: 531–47
- 12) Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res* 2016; **203**: 424–33
- 13) Romlin BS, Wahlander H, Berggren H, et al. Intraoperative thromboelastometry is associated with reduced transfusion prevalence in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2011; **112**: 30–6
- 14) Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; **114**: 91–102

4. 本邦での血液粘弾性検査使用状況及びアンケート

<Summary statement>

- ローテムを使用している全国 58 施設にアンケート調査を行った。
- 約半数は心臓外科手術で使われていた。
- 効果的な止血や血液製剤の節減など 95%がその効果を実感している。
- 約半数の施設で試薬代が高いと感じている。
- 7割近くの施設ではポイントオブケアは活性化凝固時間（ACT）が中心であり、他の普及率は低い。

<解 説>

血液粘弾性検査使用調査のため 2015 年度、特に Rotation thromboelastmetry (ROTEM：ローテム) に関してアンケート調査を行った。以下にアンケートの具体的内容を下記（図 1）に示す。

アンケートのお願い 有効回答率 36/58=62.1%

1. ローテムの使用頻度について。

- A. 使っていない
- B. 月一回以下
- C. 週一回以下 D. 週2,3回
- E. 毎日

2. どのような症例で使われますか？（複数回答可）

- ①心臓外科 ②一般外科 ③産婦人科 ④脳外科
- ⑤外傷 ⑥その他（ ）

3. ローテム導入に伴いどのようなメリットがありましたか？（複数回答可）

- ① 血液製剤の節減
- ② 出血量の減少
- ③ 患者の予後改善
- ④ その他（ ）
- ⑤ 効果なし

4. 3の質問で①を選んだ方へ

具体的にどの血液製剤でどれくらい節減できましたか？

- ①赤血球濃厚液RCC（約 %減少）or 不明
- ②新鮮凍結血漿FFP（約 %減少）or 不明
- ③濃厚血小板（約 %減少）or 不明
- ④クリオ製剤（約 %減少）or 不明
- ⑤プロトロンビン複合製剤PCC（約 %減少）or 不明
- ⑥アルブミン製剤（約 %減少）or 不明

5. 3の質問で②を選んだ方へ

具体的に何%程度出血量が減少いたしましたか？（ ）%

6. 3の質問で③を選んだ方へ

具体的にどのような患者予後改善がありましたか？

（ ）

7. デメリットについて

- ①本体が高い
- ②試薬代が高い
- ③測定に手間がかかる、面倒くさい。
- ④効果が実感できない
- ⑤その他（ ）

8. ポイントオブケア・血液凝固モニターは他にも使われていますか？

- ①ACT
- ②TEG
- ③ソノクロット
- ④ドライヘマト
- ⑤Multiplate
- ⑥Plateletworks
- ⑦Platelet Function Analyzer
- ⑧その他（ ）

9. ローテムより優れているポイントオブケア製品はありますか？

理由も含めてお書きください。

製品名（ ）
理由：

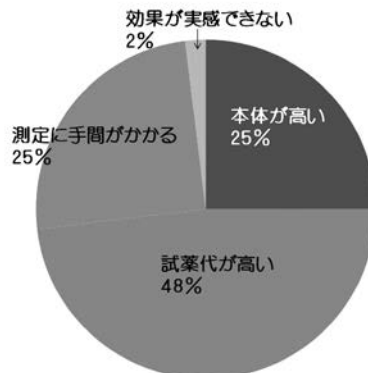
図 1：アンケート用紙

アンケート結果（一部抜粋） 図 2

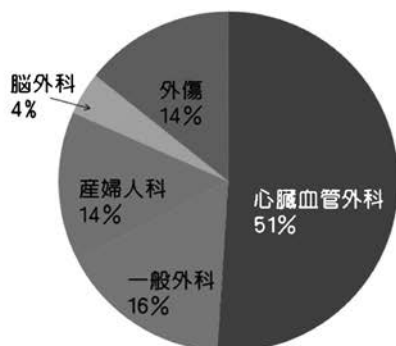
質問 1. ローテムの使用頻度について。



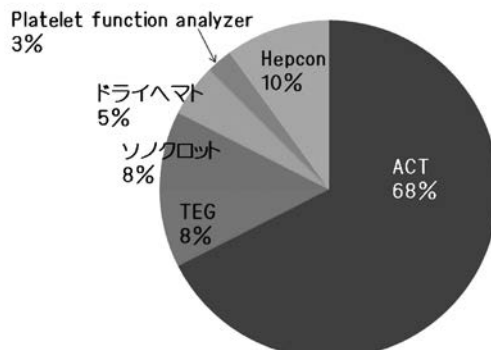
質問 7. デメリットについて



質問 2. どのような症例で使われますか？
(複数回答可)



質問 8. 他に使われている血液凝固 POC モニターは？



質問 3. ローテム導入に伴いどのようなメリット
がありましたか？ (複数回答可)

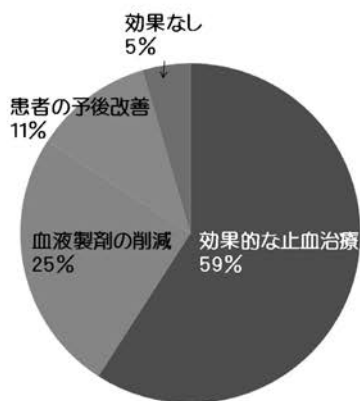


図 2：アンケート結果

まとめ

アンケート結果をまとめるとローテムを購入した施設において6割は週1回以上使用しているが、月に1回程度あるいは使用していない施設が4割も存在する。科別にみると心臓外科が過半数を超えており、95%の医師がその有効性を実感している。しかし、半数の施設では試薬が高いと感じている。質問8によれば、ほとんどの施設でポイントオブケアはACTが中心であることがうかがえる。

5. おわりに

体外循環を伴う心臓外科手術での血液性状の変化，対処法，中央検査や血液粘弾性検査の長所・短所やプロトコル活用方法，献血者の減少について概説した。

速やで，かつ正確な凝固検査による輸血対応は，結果的に出血や輸血総量を減少させ，患者の予後改善や入院期間の短縮¹⁾により，本邦でも年間数十億単位の医療費を削減する可能性がある²⁾。

また，アンケートによると血液粘弾性検査機器を所有している施設の多くの医師は，機器の有用性を広く認識してはいるものの，高額な価格とそれにかかる維持費が短所となり，他施設へのさらなる普及を阻んでいる。このガイドラインが，本邦における医療費削減の一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) 市川順子，小高光晴，北原智子ら 麻酔 2015; 64: 131-138
- 2) Weber CF, Gorlinger K, Menninger D et. al. Anesthesiology 2012; 117: 531-47

6. 補足資料

H28 年度血液製剤使用実態調査について、高齢化などによる輸血供給の変化予想

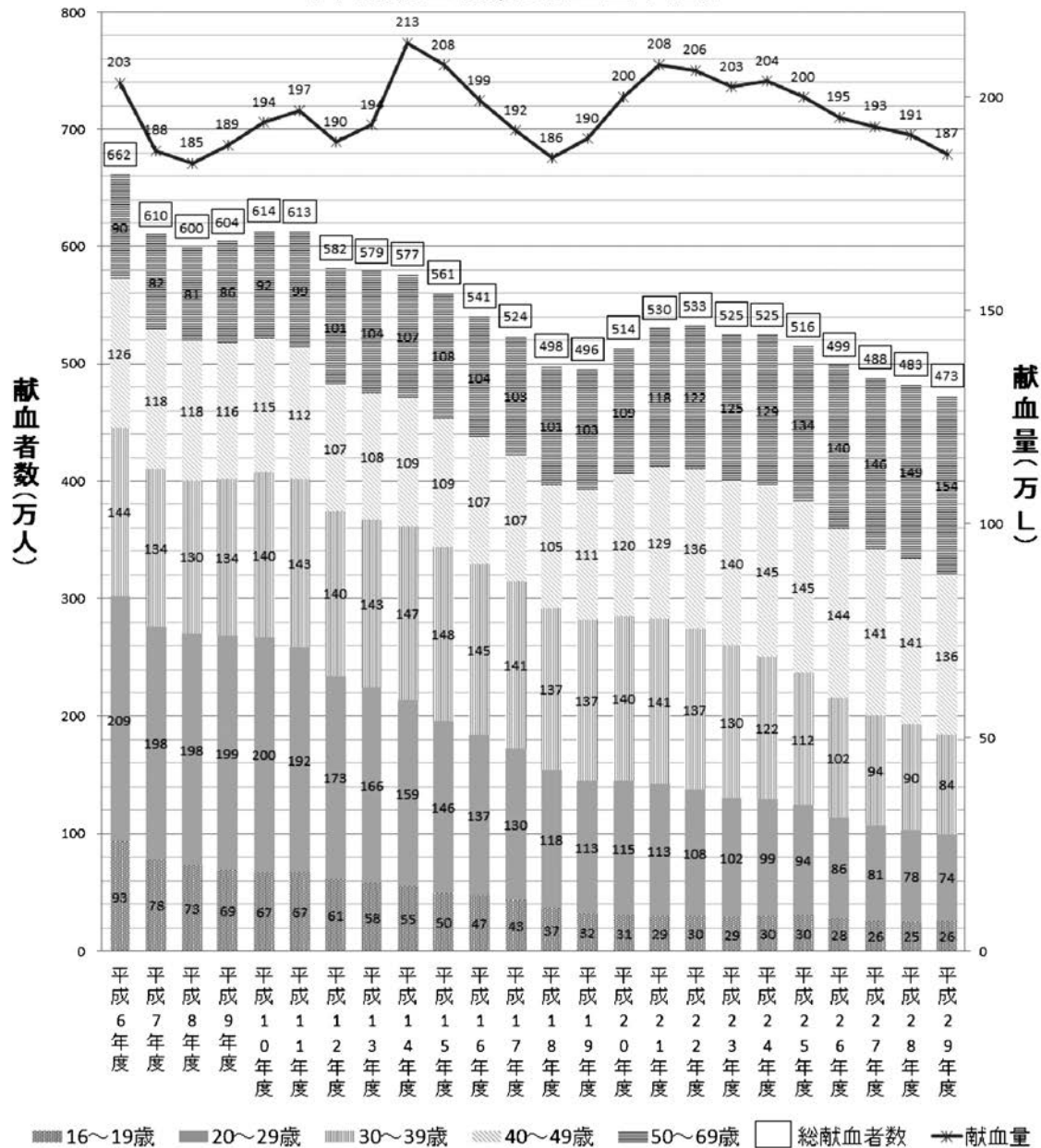
<Summary statement>

- 血小板と FFP は主に大規模医療施設で使用されている。手術時に使用する赤血球使用量は、その施設における赤血球使用量の約 1/3 を占める。
- 心臓手術、肝臓・心臓・膵臓移植実施施設、三次救急施設での使用状況では、適正使用加算を取れない状況にある。
- 輸血用血液製剤の需要推計によると、必要献血者数はほぼ同数で十分だが、献血可能年齢での献血率を 0.5 ポイント上昇させる必要がある。

<解説>

1. 輸血用血液製剤及びアルブミン製剤・自己血の 80% 以上は DPC（包括医療費支払い制度）取得施設で使用されている。特に血小板と FFP は主に大規模医療施設で使用されている。¹⁾
2. 1 施設当りの赤血球（+自己血）使用量はここ数年横ばいであり、手術時に使用する赤血球（+自己血）使用量は、その施設における赤血球（+自己血）使用量の約 1/3 を占める。血液製剤の 90% 以上は輸血管理料取得施設で使用されているが、そのうち血漿製剤とアルブミン製剤の約 50% 近くは輸血適正使用加算を取得していない施設で使用されている。これらの施設では、1 病床当りの全身麻酔件数が多く、特に心臓手術件数と血漿交換の年間件数が 2-3 倍多いのが特徴である。手術の内容からみると、赤血球製剤と血小板製剤は臓器移植と造血幹細胞移植実施施設で使用量が多く、FFP とアルブミン製剤は肝臓・心臓・膵臓移植実施施設で特に多く、適正使用加算を取れない状況にあると考えられる。更には 1 病床当りの血小板・FFP 使用量、および FFP/MAP 比は三次救急施設で高いのが特徴である。アルブミン製剤の適正使用ガイドラインなどの普及により、アルブミン使用量は心臓手術、造血幹細胞移植、血漿交換実施施設で減少しているにも関わらず、赤血球、血小板、FFP の使用量は 500 床以上の施設を中心に増加傾向にある。国の使用基準を遵守している割合は赤血球製剤は約 80% と良く遵守されているが、血漿製剤に関しては約 70% と低い。「輸血療法の実施に関する指針」や「血液製剤の使用指針」の院内周知は、8 年前と比較して進んでいない、むしろ減少しているのが問題点の一つである。¹⁾ 一方、心臓手術及び臓器移植実施施設では、出血量が多いにも関わらず適切なモニタリングがなされずに血漿製剤や血小板が投与されている可能性が高い。
3. 血液事業の現状とこれから
日本赤十字社のシミュレーション（2018 年報告）³⁾ によると、輸血用血液製剤の需要推計は超高齢社会で手術需要が増加するにも関わらず手術技術の向上等により、2016 年と比較して、2027 年度は赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤とも横ばいあるいは減少すると推計され、必要献血者数は 2016 年度と比較して 2027 年度はほぼ同数で十分と予測されている。ただし、献血可能年齢である 10 代から 20 代で約 10%、30 代から 40 代では約 20% の減少が予測され（図参照）、献血率を 0.5 ポイント上昇させる必要はあるとされている。⁴⁾

年代別献血者数と献血量の推移



資料：日本赤十字社調べ／厚生労働省医業・生活衛生局作成

※献血者数は、延べ人数である

参考文献

- 1) H28 年度血液製剤使用実態調査 一般社団法人日本輸血・細胞治療学会
- 2) 血液事業の現状とこれから 日本赤十字社 <http://www.jrc.or.jp/activity/blood/about/future/>
- 3) 平成 29 年度第 3 回献血推進調査会資料
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000201817.pdf>
- 4) 年代別献血者数と輸血量の推移 厚生労働省資料 <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000063233.html>

7. 開示すべき COI

小高 光晴	なし
枝長 充隆	なし
小川 覚	なし
木倉 睦人	なし
坪川 恒久	なし
中嶋 康文	なし
平方 秀男	なし
平崎 裕二	なし
前田 琢磨	なし
山浦 健	なし
横川 すみれ	なし
香取 信之	なし
小出 康弘	なし
横田 美幸	なし
岡本 浩嗣	なし
野村 実	なし

心臓血管麻酔における血液粘弾性検査の使用指針

2019年6月30日 発行

発行者 一般社団法人 日本心臓血管麻酔学会 野村 実
事務局 東京都文京区本郷二丁目40番17号

制作/小宮山印刷工業株式会社 東京都新宿区天神町78